



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



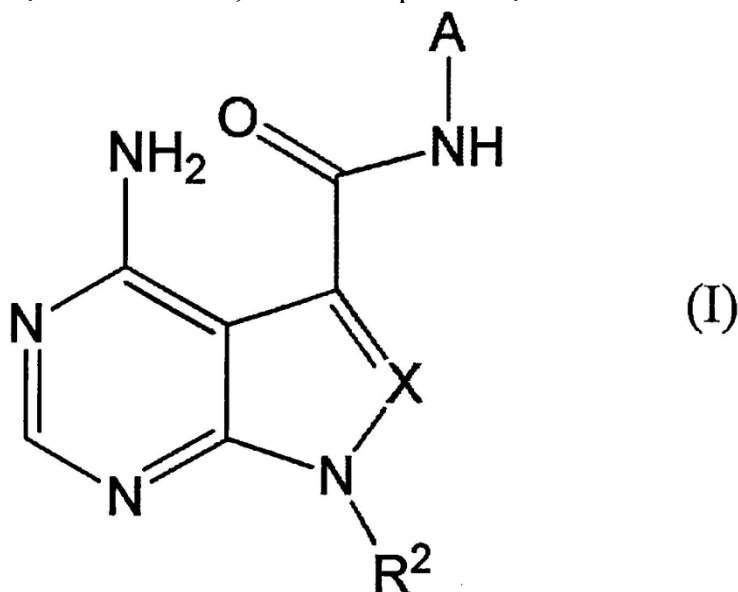
1-0032090

(51)⁸ C07D 487/04; A61K 31/5377; C07D 519/00; A61P 43/00; A61K 31/519; A61P 35/00 (13) B

- (21) 1-2018-01306 (22) 07/09/2016
(86) PCT/JP2016/076354 07/09/2016 (87) WO 2017/043550 A1 16/03/2017
(30) 2015-177073 08/09/2015 JP
(45) 25/05/2022 410 (43) 25/09/2018 366A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) MIYAZAKI, Isao (JP); SHIMAMURA, Tadashi (JP); KATO, Masanori (JP);
FUJITA, Hidenori (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN NGỪNG TỤ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm ức chế được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nập (RET) chứa hợp chất hoặc muối của nó mà hoạt tính ức chế RET chưa được biết đến, làm thành phần hoạt tính, và cũng đề cập đến thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh (ví dụ, khối u ác tính) mà có thể ngăn ngừa hoặc điều trị được nhờ hoạt tính ức chế RET. Chế phẩm ức chế RET chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, làm thành phần hoạt tính:



trong đó A, R¹ to R³, X, và n là như được định nghĩa trong phần mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chống khối u và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ có hoạt tính ức chế RET hoặc muối của nó, và được phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza khác nhau có mặt in vivo và tham gia vào các hoạt động điều chỉnh chức năng. RET là tyrosin kinaza thụ thể được xác định là một trong số các tiền gen gây ung thư. RET liên kết với yếu tố dinh dưỡng thần kinh từ dòng tế bào thần kinh đệm (GDNF) và thụ thể GDNF để tạo ra phức chất, mà cho phép RET thực hiện chức năng sinh lý thông qua việc truyền tín hiệu phosphoryl hóa nội bào (tài liệu phi sáng chế 1). Nghiên cứu chỉ ra rằng trong các mô bình thường, RET góp phần vào sự phát triển thần và phát sinh thần kinh trong suốt đời sống phôi (tài liệu phi sáng chế 2). Một số nghiên cứu chỉ ra rằng đối với các bệnh ung thư, như ung thư phổi, ung thư tuyến giáp, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, và ung thư tuyến tiền liệt, sự chuyển vị, đột biến, hoặc sự biểu hiện quá mức của gen RET làm tăng cường tính hoạt hóa của nó từ đó góp phần làm sinh trưởng tế bào, hình thành khối u, hoặc thâm nhiễm mô (tài liệu phi sáng chế 3, 4, 5, 6, 7, và 8). Ngoài ra, RET là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh ung thư, như được chỉ ra trong một số báo cáo rằng sự chuyển vị của RET và mức độ kích hoạt tăng cường của nó cũng nghịch đảo với sự tiến triển bệnh ung thư (tài liệu phi sáng chế 9, 10, 11, và 12).

Do đó, chất ức chế có khả năng ức chế hoạt tính của RET được cho là hữu ích dùng làm thuốc điều trị bệnh liên quan đến con đường truyền tín hiệu RET được tăng cường một cách bất thường.

Được mong đợi là, ví dụ, đối với các bệnh ung thư có liên quan đến gen RET chuyển vị, đột biến, và biểu hiện quá mức, việc sử dụng thuốc có khả năng đặc biệt ức chế RET sẽ cản trở một cách mạnh mẽ và có chọn lọc sự tăng sinh của tế bào ung thư và góp phần điều trị bệnh, kéo dài tuổi thọ, và cải thiện chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân ung thư.

PP1 là ví dụ về các hợp chất có hoạt tính ức chế RET, (tài liệu phi sáng chế 13). PP1 thể hiện hoạt tính ức chế cao không chỉ đối với RET mà cả SRC (tài liệu phi sáng chế 14), c-Kit, Bcr-Abl (tài liệu phi sáng chế 15 và 16), và các thụ thể khác. Ví dụ như, về tác dụng phụ, sự ức chế SRC có thể dẫn đến tình trạng tạo xương tăng bất thường, và sự ức chế LCK có thể tiêu diệt tế bào T (tài liệu phi sáng chế 17 và 18). Khi chất ức chế các kinaza không chỉ ức chế RET mà ức chế cả các con đường truyền tín hiệu khác, ức chế sự sinh trưởng tế bào và các chức năng khác, các chất ức chế này gây ra lo lắng về nhiều tác dụng phụ có thể xảy ra, mà có thể gây ra việc giảm liều lượng hoặc thời gian nghỉ thuốc, do đó dẫn đến làm giảm hiệu quả hoạt tính ức chế RET. Liên quan đến vấn đề giảm tác dụng phụ, nhu cầu đặt ra là tạo ra chế phẩm ức

chế RET có hoạt tính ức chế RET cao nhưng lại biểu hiện hoạt tính ức chế thấp đối với các kinaza khác.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Sáng chế Mỹ số 5665721

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO96/40686A1

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Lois M. Mulligan, *Nature Rev.*, 14(3): pp. 173-186, (2014)

Tài liệu phi sáng chế 2: Carlos F. Ibanez, *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 5(2): pp. 1-10, (2013)

Tài liệu phi sáng chế 3: Takashi Kohno, *Nature Med.*, 18(3): pp. 375-377, (2012)

Tài liệu phi sáng chế 4: Massimo Santoro, *Eur J Endocrinol.*, 155: pp. 645-653, (2006)

Tài liệu phi sáng chế 5: Marjan Zarif Yeganeh, *Asian Pac J Cancer Prev.*, 16(6): pp. 2107-2117, (2015)

Tài liệu phi sáng chế 6: Albana Gattelli, *EMBO Mol Med.*, 5: pp. 1335-1350, (2013)

Tài liệu phi sáng chế 7: Yoshinori Ito, *Surgery*, 138: pp. 788-794, (2005)

Tài liệu phi sáng chế 8: Dawn M. Dawson, *J Natl Cancer Inst.*, 90(7): pp. 519-523, (1998)

Tài liệu phi sáng chế 9: Weijing Cai, *Cancer*, 119: pp. 1486-1494, (2013)

Tài liệu phi sáng chế 10: Rossella Elisei, *J Clin Endocrinol Metab.*, 93(3): pp. 682-687, (2008)

Tài liệu phi sáng chế 11: Albana Gattelli, *EMBO Mol Med.*, 5: pp. 1335-1350, (2013)

Tài liệu phi sáng chế 12: Q Zeng, *J. Int. Med. Res.*, 36: pp. 656-664, (2008)

Tài liệu phi sáng chế 13: Francesca Carlomagno, *Cancer Res.*, 62(4): pp. 1077-1082, (2002)

Tài liệu phi sáng chế 14: Johannes Waltenberger, *Circ Res.*, 85(1): pp. 12-22, (1999)

Tài liệu phi sáng chế 15: Louise Tatton, *J Biol Chem.*, 278(7): pp. 4847-4853, (2003)

Tài liệu phi sáng chế 16: Markus Warmuth, *Blood*. 101(2): pp. 664-672, (2003)

Tài liệu phi sáng chế 17: Carolyn Lowe, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90(10): pp. 4485-4489, (1993)

Tài liệu phi sáng chế 18: Thierry Molina, *Nature*, 357(6374): pp. 161-164, (1992)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế

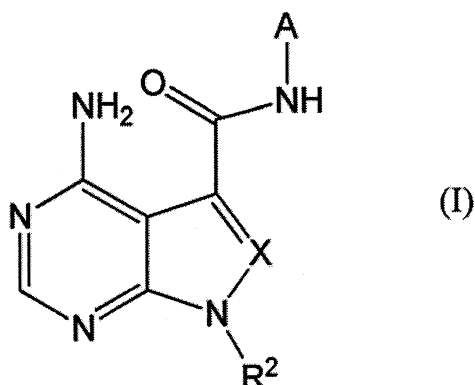
Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm ức chế RET mới chứa hợp chất hoặc muối của nó mà hoạt tính ức chế RET của nó chưa được biết đến, làm thành phần hoạt tính, và cũng đề xuất thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh (ví dụ, khối u ác tính) mà có thể ngăn ngừa hoặc điều trị được nhờ hoạt tính ức chế RET. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất mới hoặc muối của nó mà ức chế RET một cách chọn lọc và có tiềm năng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích

nêu trên, và kết quả là phát hiện ra rằng nhóm hợp chất có công thức (I) và (I') dưới đây có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với khả năng chọn lựa kinaza và RET, và hữu ích làm được phẩm điều trị bệnh liên quan đến RET, như khối u ác tính. Do đó, sáng chế được hoàn thành.

Đặc biệt là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó A là pyrazolyl được thế với số lượng n R¹;

R¹ là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R² là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

X là

N hoặc

CR³, trong đó R³ là

hydro,

halogen,

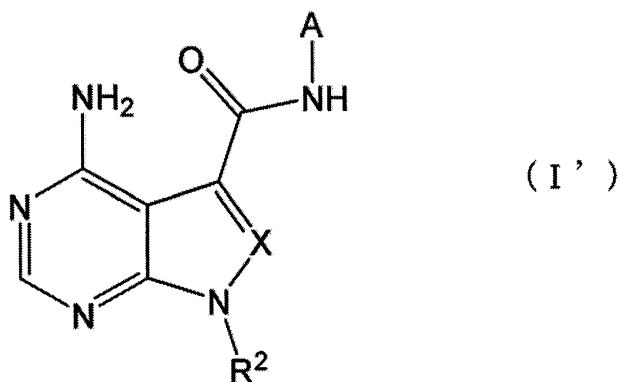
xyano,

C1-C6 alkyl được thể hoặc không được thể,
 C2-C6 alkenyl được thể hoặc không được thể,
 C2-C6 alkynyl được thể hoặc không được thể,
 C1-C6 alkoxy được thể hoặc không được thể,
 amin được thể hoặc không được thể,
 C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc
 nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không
 được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu
 huỳnh; và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó:



trong đó A là pyrazolyl được thể với số lượng n R^1 ;

R^1 là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thể hoặc không được thể,

C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể ,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể
 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 là

C1-C10 alkyl được thể hoặc không được thể,

C3-C4 xycloalkyl được thể hoặc không được thể,

C2-C6 alkenyl được thể hoặc không được thể,

C3-C4 xycloalkenyl được thể hoặc không được thể,

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thể hoặc không được thể,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể

chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

amin được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm ức chế RET chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó, trong đó được phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế RET.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chống khối u chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chống khối u chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó, trong đó thuốc chống khối u điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó để điều chế thuốc chống khối u.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó để điều chế thuốc chống khối u, trong đó thuốc chống khối u là thuốc điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó để điều chế chế phẩm ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó cho động vật có vú.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó cho động vật có vú, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế RET phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bên trên hoặc muối của nó cho động vật có vú.

Tài liệu sáng chế 1 và 2 không đề xuất hoạt tính ức chế RET hoặc hiệu quả chống khối u.

PP1 được đề cập đến bên trên được biết đến là hợp chất có hoạt tính ức chế RET. Trong PP1, nhóm p-toluyyl được gắn kết với sơ đồ pyrimidin mạch vòng ngưng tụ; tuy nhiên, cấu trúc của nó khác biệt đáng kể so với sáng chế trong đó PP1 không có nhóm pyrazolyl liên tiếp với liên kết amit, là đặc điểm của hợp chất theo sáng chế. Hơn nữa, như được thể hiện trong ví dụ thử nghiệm dưới đây, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có đặc tính chọn lựa RET cao, khác với PP1.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế có thể đề xuất chế phẩm ức chế RET mới và thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh (ví dụ, khối u ác tính) mà có thể được ngăn ngừa hoặc điều trị nhờ hoạt tính ức chế RET, bằng cách sử dụng, hợp chất có công thức (I) và (I') hoặc muối của nó, mà hoạt tính ức chế RET của nó chưa được biết đến, làm thành phần hoạt tính. Cụ thể là, hợp chất mới có công thức (I') hoặc muối của nó, v.v., được ưu tiên.

Hợp chất hoặc muối của nó được bộc lộ trong sáng chế có hoạt tính ức chế RET chọn lọc và hiệu quả ức chế tế bào ung thư tuyệt vời.

RET là gen gây ung thư và được kích hoạt do quá trình chuyển vị, đột biến, hoặc biểu hiện quá mức của gen RET trong nhiều loại ung thư (Tài liệu phi sáng chế 3, 4, 5, 6, 7, và 8). Do đó, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, mà đều có hoạt tính ức chế RET cao, hữu ích làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư.

Hơn nữa, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế RET một cách có chọn lọc và tiềm năng, hơn một số kinaza khác, như SRC và LCK; do đó, có thể làm giảm phản ứng phụ, và tăng độ an toàn.

Hơn thế nữa, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có lợi do tính ổn định

tuyệt vời của nó trong vi lập thể gan, sự tiếp xúc lên máu tuyệt vời có thể mong đợi, và không gây lo lắng về việc ức chế Cyp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện thay đổi về thể tích khối u tương ứng trong suốt thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 5.

Fig. 2 thể hiện thay đổi về thể tích khối u tương ứng trong suốt thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 5.

Fig. 3 thể hiện thay đổi về trọng lượng cơ thể trong suốt thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 5.

Fig. 4 thể hiện thay đổi về trọng lượng cơ thể trong suốt thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) và (I') bên trên là hợp chất có sơ đồ pyrimidin mạch vòng ngưng tụ có nhóm pyrazolyl liên tiếp với liên kết amit, và hoạt tính ức chế RET của chúng chưa được biết đến. Cụ thể là, hợp chất có công thức (I') bên trên hoặc muối của nó, v.v., là hợp chất mới chưa được bộc lộ trong tài liệu kỹ thuật bất kỳ nào bên trên.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) và (I') cũng được đề cập đến lần lượt là “Hợp chất (I)” và “Hợp chất (I)”.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, ví dụ về “phần tử thế” bao gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, alkyl, halogenoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyl-alkyl, xycloalkyl mạch nhánh, aralkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, halogenoalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkyl-alkoxy, aralkyloxy, alkylthio, xycloalkyl-alkylthio, amino, mono- hoặc dialkylamino, xycloalkyl-alkylamino, axyl, axyloxy, oxo, carboxyl, alkoxy carbonyl, aralkyloxy carbonyl, carbamoyl, nhóm dị vòng no hoặc chưa no, hydrocacbon thơm, oxy dị vòng no, v.v.. (Các phần tử thế này cũng được đề cập đến là “phần tử thế B.”) Khi phần tử thế được liệt kê ở trên có mặt, số thứ tự của nó thông thường là một, hai hoặc ba.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “halogen” bao gồm flo, clo, brom, và iốt.

Trong bản mô tả này, “alkyl” có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ bao gồm metyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1,2,2-tetrametylethyl, n-heptyl, 1,1,2,2-tetrametylpropyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C10 alkyl, C1-C6 alkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “halogenoalkyl” bao gồm C1-C10 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 10, 1 đến 7, hoặc 1 đến 5) nguyên tử halogen(halogeno C1-C10 alkyl). Ví dụ bao gồm florometyl, diflorometyl, triflorometyl, triclormetyl, floroetyl, 1,1,1-trifloroetyl, monofloro-n-propyl, perfloro-n-propyl, perfloroisopropyl, monofloro-n-butyl, monofloro-n-pentyl, monofloro-n-hexyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm halogeno C1-C6 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydroxyalkyl” bao gồm C1-C10 alkyl mạch

thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5, 1 đến 3, hoặc 1) nhóm hydroxy (hydroxy C1-C10 alkyl). Ví dụ bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl (1-hydroxyetyl hoặc 2-hydroxyetyl), hydroxypropyl, hydroxybutyl, hydroxypentyl, hydroxyhexyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm hydroxy C1-C6 alkyl, hydroxy C1-C4 alkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkoxyalkyl” bao gồm alkoxyalkyl trong đó gốc alkoxy là C1-C6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và gốc alkyl là C1-C10 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (C1-C6 alkoxy C1-C10 alkyl). Ví dụ về C1-C6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh bao gồm hợp chất trong đó gốc alkyl là C1-C6 alkoxy trong các ví dụ về alkyl được đề cập đến ở trên. Ví dụ về alkoxyalkyl bao gồm methoxymetyl, ethoxymetyl, n-propoxymetyl, n-butoxymetyl, 2-methoxyethyl, 1-methoxy-n-propyl, 3-methoxy-n-propyl, 2-ethoxy-n-butyl, 4-methoxy-n-butyl, 5-methoxy-n-pentyl, 6-methoxy-n-hexyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C3-C7 xycloalkyl, C3-C5 xycloalkyl, C3-C4 xycloalkyl, v.v.. Theo sáng chế, “xycloalkyl” cần được chỉ rõ độc lập với “xycloalkyl mạch nhánh,” được mô tả ở dưới. Do đó, theo sáng chế, “xycloalkyl mạch nhánh” nằm ngoài “xycloalkyl”.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkyl” bao gồm xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, xycloheptylmetyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C10 alkyl được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, C1-C6 alkyl được thế bằng C3-C5 xycloalkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “xycloalkyl mạch nhánh” dùng để chỉ hydrocacbon vòng mạch nhánh trong đó vòng carboxyclic tạo thành hydrocacbon vòng mạch nhánh có cấu trúc no. Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl mạch nhánh” bao gồm bixyclo[1.1.0]butyl (bixyclo[1.1.0]butan-1-yl hoặc bixyclo[1.1.0]butan-2-yl), bixyclo[1.1.1]pentyl (bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl hoặc bixyclo[1.1.1]pentan-2-yl), bixyclo[3.1.0]hexyl (bixyclo[3.1.0]hexan-1-yl, bixyclo[3.1.0]hexan-2-yl, bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, hoặc bixyclo[3.1.0]hexan-6-yl), bixyclo[2.2.1]heptyl (bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptan-7-yl), bixyclo[3.1.1]heptyl (bixyclo[3.1.1]heptan-1-yl, bixyclo[3.1.1]heptan-2-yl, bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl, hoặc bixyclo[3.1.1]heptan-6-yl), adamantyl (adamantan-1-yl hoặc adamantan-2-yl), v.v.; và đặc biệt là bao gồm C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphthylmetyl, flonylmetyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C7-C14 aralkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “alkenyl” có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và dùng để chỉ hydrocacbon béo chưa no có ít nhất một (ví dụ, 1 hoặc 2, hoặc 1) liên kết đôi. Ví dụ bao gồm vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, isopropenyl, 1-, 2- hoặc 3-butenyl, 2-, 3-,

hoặc 4-pentenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 5-hexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, 3-metyl-3-butenyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C2-C6 alkenyl, C2-C4 alkenyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “xycloalkenyl” dùng để chỉ hydrocacbon alixyclic chưa no có ít nhất một (ví dụ, 1 hoặc 2, hoặc 1) liên kết đôi. Ví dụ bao gồm xyclopropenyl (ví dụ, 2-xyclopropen-1-yl), xyclobutenyl (ví dụ, 2-xyclobuten-1-yl), xyclopentenyl (ví dụ, 2-xyclopenten-1-yl và 3-xyclopenten-1-yl), xyclopentadienyl (ví dụ, 2,4-xyclopentadien-1-yl), xyclohexenyl (ví dụ, 3-xyclohexen-1-yl), xycloheptenyl (ví dụ, 3-xyclohepten-1-yl), v.v.; và đặc biệt là bao gồm C3-C7 xycloalkenyl, C3-C5 xycloalkenyl, C3-C4 xycloalkenyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “alkynyl” có thể mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, và dùng để chỉ hydrocacbon chưa no có ít nhất một liên kết ba. Ví dụ bao gồm etynyl, 1- hoặc 2-propynyl, 1-, 2- hoặc 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C2-C6 alkynyl, C2-C4 alkynyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “alkoxy” có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ bao gồm methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C6 alkoxy, C1-C4 alkoxy, v.v..

Trong bản mô tả này, “halogenoalkoxy” dùng để chỉ C1-C6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 10, 1 đến 7, hoặc 1 đến 5) nguyên tử halogen (halogeno C1-C6 alkoxy). Ví dụ bao gồm floromethoxy, difloromethoxy, trifloromethoxy, triclomethoxy, floroethoxy, 1,1,1-trifloroethoxy, monofloro-n-propoxy, perfloro-n-propoxy, perfloro-isopropoxy, v.v.; và đặc biệt là bao gồm halogeno C1-C6 alkoxy, halogeno C1-C4 alkoxy, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ cụ thể về “xycloalkoxy” bao gồm xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C3-C7 xycloalkoxy.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkoxy” bao gồm xyclopropylmethoxy, xyclobutylmethoxy, xyclopentylmethoxy, xyclohexylmethoxy, xycloheptylmethoxy, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C4 alkoxy được thế C3-C7 xycloalkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “aralkyloxy” bao gồm benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmetyloxy, flonylmetyloxy, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C7-C14 aralkyloxy, v.v..

Trong bản mô tả này, “alkylthio” có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ bao gồm metylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, hexylthio, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C1-C6 alkylthio, C1-C4 alkylthio, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkylthio” bao gồm xyclopropylmetylthio, xyclobutylmetylthio, xyclopentylmetylthio, xyclohexylmetylthio,

xycloheptylmethylthio, v.v..; và đặc biệt là bao gồm C1-C4 alkylthio được thế C3-C7 xycloalkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “monoalkylamino” bao gồm metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, hexylamino, v.v..; và đặc biệt là bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế một lần amino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “dialkylamino” bao gồm dimethylamino, ethylmethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, v.v..; và đặc biệt là bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế hai lần amino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkylamino” bao gồm xyclopropylmethylamino, xyclobutylmethylamino, xyclopentylmethylamino, xyclohexylmethylamino, xycloheptylmethylamino, v.v..; và đặc biệt là bao gồm C1-C4 alkylamin được thế C3-C7 xycloalkyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “axyl” dùng để chỉ alkylcarbonyl hoặc arylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkylcarbonyl” bao gồm metylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, hexylcarbonyl, v.v..; và đặc biệt là bao gồm (C1-C6 alkyl)carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “arylcarbonyl” bao gồm phenylcarbonyl, naphthylcarbonyl, fluorenylcarbonyl, anthrylcarbonyl, biphenylylcarbonyl, tetrahydronaphthylcarbonyl, chromanylcarbonyl, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphthalenylcarbonyl, indanylcarbonyl, phenanthrylcarbonyl, v.v..; và đặc biệt là bao gồm (C6-C14 aryl)carbonyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “axyloxy” dùng để chỉ alkylcarbonyloxy hoặc arylcarbonyloxy.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkylcarbonyloxy” bao gồm metylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, n-propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, n-butylcarbonyloxy, isobutylcarbonyloxy, tert-butylcarbonyloxy, n-pentylcarbonyloxy, isopentylcarbonyloxy, hexylcarbonyloxy, v.v..; và đặc biệt là bao gồm (C1-C6 alkyl)carbonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “arylcarbonyloxy” bao gồm phenylcarbonyloxy, naphthylcarbonyloxy, fluorenylcarbonyloxy, anthrylcarbonyloxy, biphenylylcarbonyloxy, tetrahydronaphthylcarbonyloxy, chromanylcarbonyloxy, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphthalenylcarbonyloxy, indanylcarbonyloxy, phenanthrylcarbonyloxy, v.v..; và đặc biệt là bao gồm (C6-C14 aryl)carbonyloxy, v.v..

Trong bản mô tả này, “alkoxycarbonyl” có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Ví dụ bao gồm methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm (C1-C6 alkoxy)carbonyl, v.v..

Trong bản mô tả này, ví dụ về “aralkyloxycarbonyl” bao gồm benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, naphthylmetyloxycarbonyl, flonylmetyloxycarbonyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm (C7-C14 aralkyl)oxycarbonyl, v.v..

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng no” dùng để chỉ nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có dị nguyên tử được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể bao gồm morpholino, 1-pyrrolidinyl, piperidino, piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranlyl, tetrahydrothiophenyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]oct-7-yl, v.v.. Theo sáng chế, ví dụ về nhóm dị vòng no bao gồm “nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” “monocyclic nhóm dị vòng no C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” và “monocyclic nhóm dị vòng no C4-C5 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy.”

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng chưa no” dùng để chỉ nhóm dị vòng chưa no một phần hoặc toàn bộ, đơn vòng hoặc đa vòng có dị nguyên tử được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể bao gồm imidazolyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, triazolopyridyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, metylenedioxyphenyl, etylenedioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, v.v.. Theo sáng chế, ví dụ về nhóm dị vòng chưa no bao gồm “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa một nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử lưu huỳnh,” “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh,” và “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.”

Trong bản mô tả này, “hydrocacbon thơm” (aryl) bao gồm phenyl, tolyl, xylyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthryl, fluorenyl, tetrahydronaphthyl, v.v.; và đặc biệt là bao gồm C6-C14 hydrocacbon thơm, v.v..

Trong bản mô tả này, “oxy dị vòng no” dùng để chỉ oxy mà vòng dị vòng no có

dị nguyên tử được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh được gắn vào. Ví dụ cụ thể bao gồm morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, tetrahydrofuran-yl, tetrahydropyran-yl, tetrahydrothiophenyl, thiazolidinyl, và oxazolidinyl.

Thuật ngữ “Ca-Cb” trong phần mô tả liên quan phần tử thể trong bản mô tả này chỉ ra rằng phần tử thể có a- đến b số nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C1-C6 alkyl” dùng để chỉ alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và “C6-C14 oxy hydrocacbon thơm” dùng để chỉ oxy mà C6-C14 hydrocacbon thơm được gắn vào. Hơn nữa, thuật ngữ “có a đến b cạnh” chỉ ra rằng số lượng nguyên tử (số lượng cạnh của vòng) mà cấu tạo vòng là a đến b. Ví dụ, “nhóm dị vòng no có 4 đến 10 cạnh” dùng để chỉ nhóm dị vòng no với vòng có 4 đến 10 cạnh.

Trong công thức (I) và (I'), A là pyrazolyl được thế với số lượng n R¹. Ví dụ về pyrazolyl được thể hiện bằng A bao gồm pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, và pyrazol-5-yl. Pyrazol-3-yl là được ưu tiên trong sáng chế.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “halogen” được thể hiện bằng R¹ bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là clo và brom, và tốt hơn nữa là brom.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C1-C6 alkyl” trong “C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R¹ bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là C1-C4 alkyl. Ví dụ cụ thể bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, v.v.; tốt hơn nữa là methyl và ethyl; và còn tốt hơn nữa là methyl.

Ví dụ về “phần tử thể” trong “C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R¹ bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là halogen và C1-C4 alkoxy. Ví dụ cụ thể bao gồm flo, methoxy, v.v.; tốt hơn nữa là halogen; và còn tốt hơn nữa là flo.

Nếu C1-C6 alkyl được thế, số lượng phần tử thể không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 1 đến 3. Nếu phần tử thể là halogen, số lượng của phần tử thể tốt hơn là 2 hoặc 3. Nếu phần tử thể là C1-C4 alkoxy, số lượng của phần tử thể tốt hơn là 1.

“C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R¹ tốt hơn là C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy. Ví dụ cụ thể bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxymethyl, v.v.; tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen; còn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen; vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng flo; further vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl; và còn tốt hơn nữa là methyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C3-C7 xycloalkyl” trong “C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R¹ bao gồm các chất được đề cập đến ở trên; tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, và xyclopentyl; và tốt hơn nữa là xyclopropyl.

Ví dụ về “phần tử thể” trong “C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế”

được thể hiện bằng R^1 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

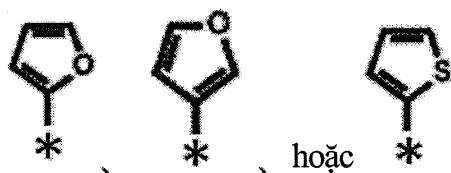
“C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể” được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl. Ví dụ cụ thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, v.v.; tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl; và còn tốt hơn nữa là xyclopropyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C6-C14 hydrocacbon thơm” trong “C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể” được thể hiện bằng R^1 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là phenyl.

Ví dụ về “phần tử thể” trong “C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể” được thể hiện bằng R^1 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

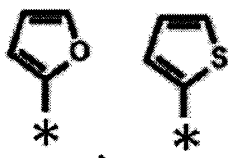
“C6-C14 hydrocacbon thơm được thể hoặc không được thể” được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là phenyl.

Trong công thức (I) và (I'), “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; còn tốt hơn nữa là thienyl và furanyl; vẫn tốt hơn nữa là như sau:



trong đó * là vị trí liên kết (tương tự như ở dưới)

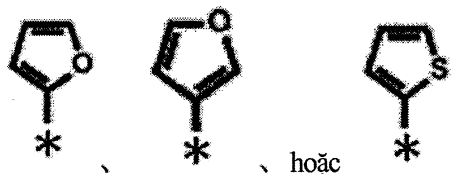
và hơn nữa vẫn tốt hơn là như sau:



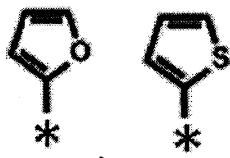
Ví dụ về “phần tử thể” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^1 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

“Nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa

một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; còn tốt hơn nữa là thienyl hoặc furanyl; vẫn tốt hơn nữa là như sau:



và còn tốt hơn nữa là:



Trong công thức (I) và (I'), R^1 tốt hơn là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế ,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh.

R^1 còn tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh.

R^1 vẫn tốt hơn nữa là

halogen,

xyano, hoặc.

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen.

R^1 vẫn tốt hơn nữa là halogen hoặc C1-C4 alkyl.

R^1 vẫn tốt hơn nữa là methyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C1-C10 alkyl” trong “C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên; tốt hơn là C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh; tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh; còn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C6 alkyl mạch nhánh; và vẫn tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh.

C1-C4 alkyl mạch thẳng tốt hơn là methyl, ethyl, hoặc n-propyl; và tốt hơn nữa là methyl.

C3-C8 alkyl mạch nhánh tốt hơn là isobutyl, isopropyl, sec-butyl, tert-butyl, tert-pentyl, 1,1,2,2-tetramethylpropyl, 1,1,2,2-tetramethylethyl, hoặc 1,1-diethylmethyl; và tốt hơn nữa là isopropyl hoặc tert-butyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên. Phần tử thế tốt hơn là halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C6 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; và

còn tốt hơn nữa là flo, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, methoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh.

Ví dụ cụ thể bao gồm flo, xyclopropyl, xyclopropyl được thế bằng methyl, xyclobutyl, xyclopentyl, phenyl, methoxy, thienyl, v.v.; tốt hơn nữa là flo, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, methoxy, và như sau:



và còn tốt hơn nữa là flo và xyclopropyl.

Nếu C1-C10 alkyl được thế, số lượng của phần tử thế không chỉ giới hạn ở, nhưng tốt hơn là 1 đến 3.

Nếu C1-C10 alkyl được thế bằng “halogen,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1 đến 3; nếu C1-C10 alkyl được thế bằng “C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1; nếu C1-C10 alkyl được thế bằng “phenyl,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1; nếu C1-C10 alkyl được thế bằng “C1-C6 alkoxy,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1; và nếu C1-C10 alkyl được thế bằng “nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1.

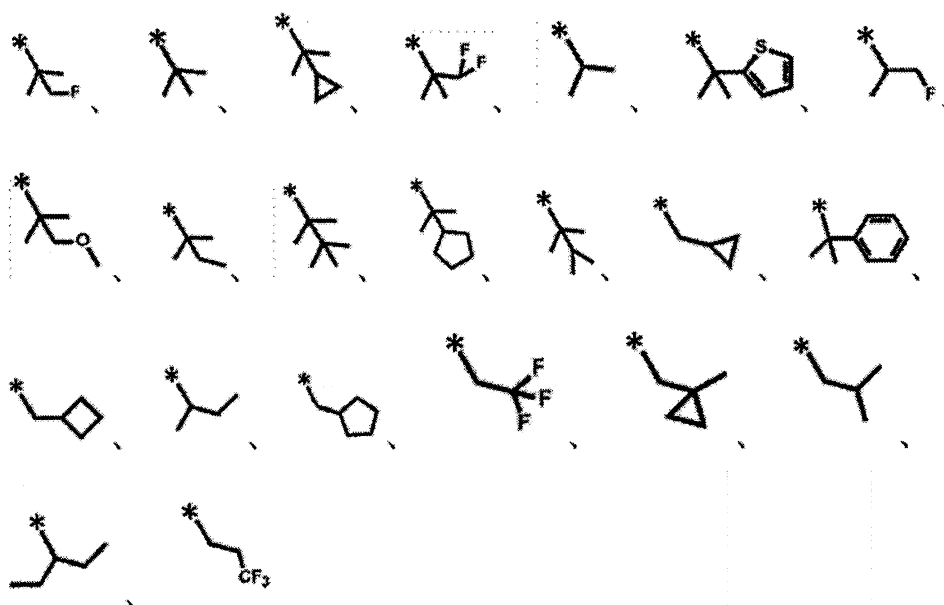
“C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C1-C10 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C6 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

còn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng flo hoặc C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl; hoặc

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh, phenyl, hoặc C1-C4 alkoxy.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



và tương tự.

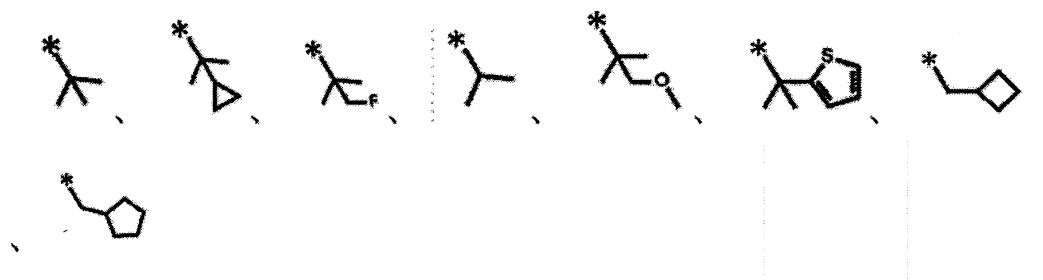
“C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn

nữa là C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, hoặc C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy; và

còn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, hoặc

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



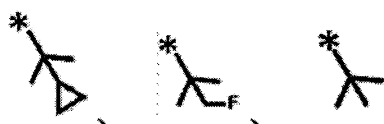
và tương tự.

“C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl;

còn tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo hoặc C3-C5 xycloalkyl; và

vẫn tốt hơn nữa là isopropyl hoặc tert-butyl mà có thể được thế bằng flo hoặc xyclopropyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



và tương tự.

Trong công thức (I), ví dụ về “C3-C7 xycloalkyl” trong “C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

Ví dụ cụ thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, v.v.; tốt hơn là C3-C5 xycloalkyl; tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl; và còn tốt hơn nữa là xyclopropyl.

Trong công thức (I'), ví dụ về “C3-C4 xycloalkyl” trong “C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

Ví dụ cụ thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, v.v.; và tốt hơn là xyclopropyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên; và tốt hơn là halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, và C3-C5 xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm flo, metyl, ethyl, flometyl, diflometyl, xyclopropyl, v.v.; và tốt hơn nữa là halogen, C1-C4 alkyl, và C3-C5 xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm flo, metyl, và xyclopropyl; và tốt hơn nữa là metyl.

Nếu C3-C7 xycloalkyl hoặc C3-C4 xycloalkyl bên trên được thế, số lượng của phần tử thế không bị giới hạn, nhưng tốt hơn là 1 hoặc 2.

Nếu C3-C7 xycloalkyl được thế bằng “halogen,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1 hoặc 2.

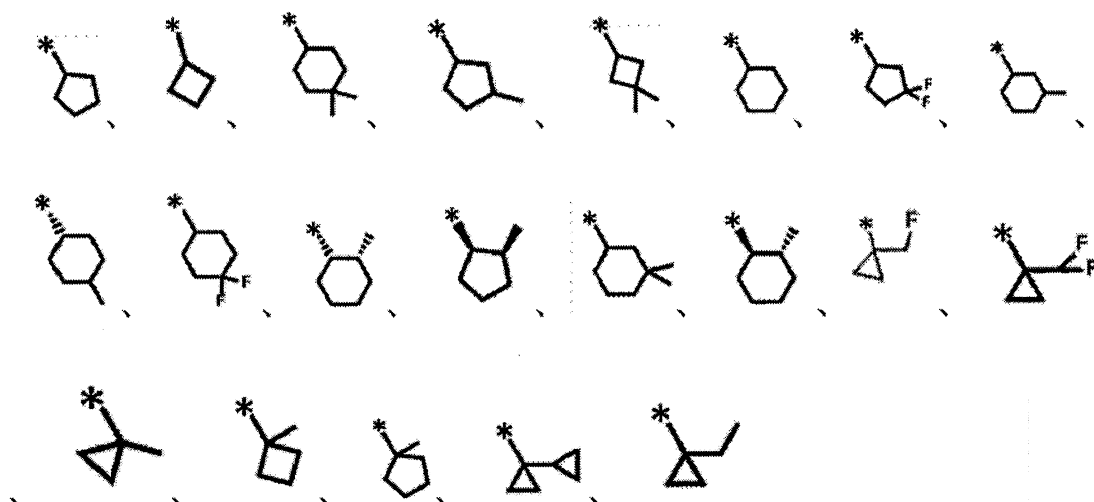
Nếu C3-C7 xycloalkyl được thế bằng “C1-C4 alkyl,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1 hoặc 2.

Nếu C3-C7 xycloalkyl được thế bằng “halogeno C1-C4 alkyl,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1.

Nếu C3-C7 xycloalkyl được thế bằng “C3-C5 xycloalkyl,” số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1.

Trong công thức (I), “C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm:

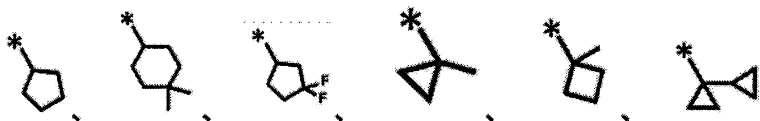


và tương tự.

“C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl; và còn tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng flo, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5

xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



và tương tự.

“C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

còn tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng methyl;

vẫn tốt hơn nữa là xyclopropyl mà có thể được thế bằng methyl; và

hơn nữa vẫn tốt hơn nữa là như sau:



Trong công thức (I'), “C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



và tương tự.

“C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl; và

còn tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng flo, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



và tương tự.

“C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl,

còn tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng metyl, vẫn tốt hơn nữa là xyclopropyl mà có thể được thế bằng metyl, và hơn nữa vẫn tốt hơn nữa là như sau:



Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C2-C6 alkenyl” trong “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C2-C4 alkenyl, và tốt hơn nữa là isopropenyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là halogen, và tốt hơn nữa là flo.

Nếu C2-C6 alkenyl được thế, số lượng của phần tử thế không chỉ giới hạn ở, nhưng tốt hơn là 1 đến 3. Nếu phần tử thế là halogen, số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1.

Trong công thức (I) và (I'), “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; tốt hơn nữa là C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng flo; và còn tốt hơn nữa là như sau:



Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C3-C7 xycloalkenyl” và “C3-C4 xycloalkenyl” trong “C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” và “C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C3-C4 xycloalkenyl, và tốt hơn nữa là xyclobutenyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” và “C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là halogen, và tốt hơn nữa là flo.

Nếu C3-C7 xycloalkenyl hoặc C3-C4 xycloalkenyl được thế, số lượng của phần tử thế không chỉ giới hạn ở, nhưng tốt hơn là 1 đến 3. Nếu phần tử thế là halogen, số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1.

Trong công thức (I), “C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C3-C7 xycloalkenyl mà có thể được thế bằng halogen, và tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkenyl mà có thể được thế bằng halogen.

Trong công thức (I'), “C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C3-C4 xycloalkenyl mà có thể được thế bằng halogen.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh” trong “C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên;

tốt hơn là bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, adamantan-2-yl, và bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl;

tốt hơn nữa là bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, và adamantan-2-yl;

còn tốt hơn nữa là bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và vẫn tốt hơn nữa là bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C1-C4 alkyl, và tốt hơn nữa là metyl.

Nếu C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế, số lượng của phần tử thế không chỉ giới hạn ở, nhưng tốt hơn là 1 đến 3. Nếu phần tử thế là C1-C4 alkyl, số lượng của phần tử thế tốt hơn là 1 đến 3, và tốt hơn nữa là 3.

Trong công thức (I) và (I'), “C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl; và

tốt hơn nữa là C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng metyl và là được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, adamantan-2-yl, và bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl.

Ví dụ cụ thể bao gồm bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, adamantan-2-yl, 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl, v.v..

“C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 là tốt hơn nữa là C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh;

còn tốt hơn nữa là bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl hoặc bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và vẫn tốt hơn nữa là bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C6-C14 hydrocacbon thơm” trong “C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là phenyl.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

“C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là phenyl.

Trong công thức (I) và (I'), “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế

hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no C4-C5 đơn vòng chứa một nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; và

còn tốt hơn nữa là thienyl hoặc furanyl.

Ví dụ về “phần tử thể” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^2 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

“Nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C4-C5 chứa một nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử lưu huỳnh; và

còn tốt hơn nữa là thienyl hoặc furanyl.

R^2 có công thức (I) tốt hơn là,

C1-C10 alkyl được thể hoặc không được thể,

C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể,

C2-C6 alkenyl được thể hoặc không được thể, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thể hoặc không được thể.

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thể bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thể bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thể bằng C1-C4 alkyl.

R^2 là còn tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thể bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc

C3-C5 xycloalkyl;
 C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc
 C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh.

R^2 vẫn tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;
 C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;
 C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;
 C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc
 C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

R^2 hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl;
 C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, hoặc
 bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

R^2 hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

isopropyl hoặc tert-butyl mà có thể được thế bằng flo hoặc xyclopropyl, hoặc
 xyclopropyl mà có thể được thế bằng metyl.

Hơn thế nữa, R^2 có công thức (I') tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,
 C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,
 C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc
 C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế.

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;
 C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;
 C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc
 C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl.

R^2 là còn tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;
 C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc

C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh.

R^2 vẫn tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

R^2 hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl; hoặc

bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

R^2 hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

isopropyl hoặc tert-butyl mà có thể được thế bằng flo hoặc xyclopropyl, hoặc

xyclopropyl mà có thể được thế bằng metyl.

Trong công thức (I) và (I'), X là N hoặc CR^3 , và tốt hơn là CR^3 .

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “halogen” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là brom và clo.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C1-C6 alkyl” trong “C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C1-C4 alkyl, và tốt hơn nữa là metyl.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

“C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl, và còn tốt hơn nữa là metyl.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “C2-C6 alkenyl” trong “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là vinyl và isopropenyl.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

Trong công thức (I) và (I'), “C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là vinyl hoặc isopropenyl.

Ví dụ về “C2-C6 alkynyl” trong “C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C2-C4 alkynyl, và

tốt hơn nữa là etynyl hoặc propynyl.

Số lượng của liên kết ba trong “C2-C6 alkynyl” tốt hơn là 1, và liên kết ba tốt hơn là được đặt giữa nguyên tử cacbon được gắn với sơ đồ 7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon đó.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R³ bao gồm các chất được đề cập đến ở trên; và tốt hơn là

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Ví dụ cụ thể bao gồm

hydroxyisopropyl,

hydroxyxyclopentyl,

hydroxyxyclobutyl,

morpholino,

tetrahydropyranyl,

pyrazolyl mà có thể được thế bằng metyl,

imidazo[1,2-b]pyridazinyl,

imidazolyl mà có thể được thế bằng metyl, và

pyridinyl.

“Phần tử thế” là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

“Phần tử thế” còn tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

“Phần tử thế” vẫn tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng methyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

“Phần tử thế” hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

isopropyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C4-C5 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng methyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

“C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

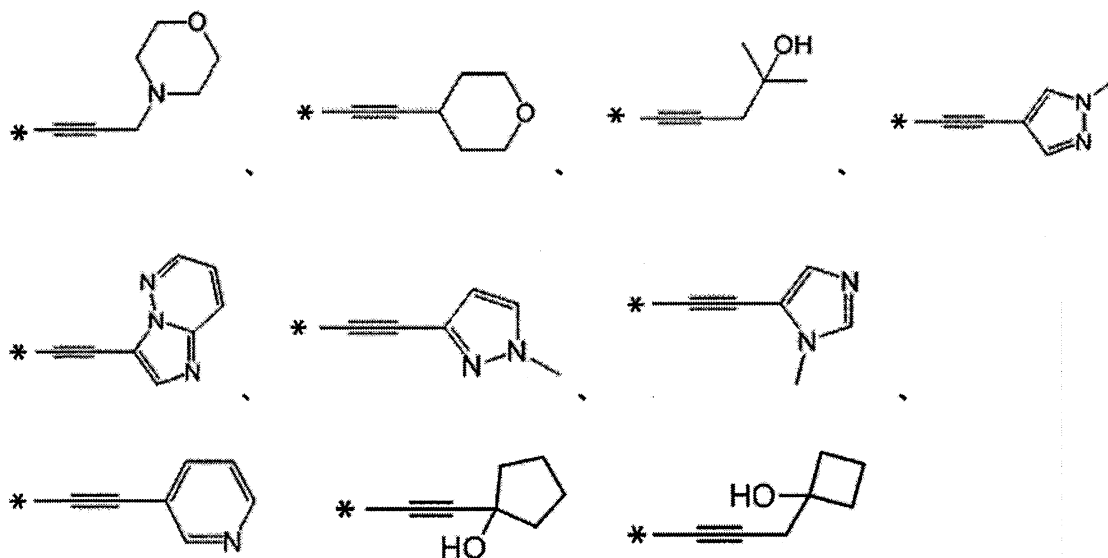
C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Ví dụ cụ thể bao gồm:



“C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 là tốt hơn nữa là C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

“C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 là còn tốt hơn nữa là C2-C4 alkynyl được thế bằng C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

“C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 là vẫn tốt hơn nữa là etynyl hoặc propynyl được thế bằng C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng methyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

“C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 hơn nữa vẫn tốt hơn là etynyl hoặc propynyl được thế bằng isopropyl mà có thể được thế bằng hydroxy, C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C4-C5 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng methyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

Ví dụ về “C1-C6 alkoxy” trong “C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, tốt hơn là C1-C4 alkoxy, và tốt hơn nữa là methoxy.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên;

tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

tốt hơn nữa là một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy.

“C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 là C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C10 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy;

tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy; và

còn tốt hơn nữa là methoxy.

Trong công thức (I) và (I'), ví dụ về “phần tử thế” trong “amin được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

Trong công thức (I) và (I'), the “C6-C14 hydrocarbon thơm” trong “C6-C14 hydrocarbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên, và tốt hơn là phenyl.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “C6-C14 hydrocarbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

Trong công thức (I) và (I'), “C6-C14 hydrocarbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là phenyl.

Trong công thức (I) và (I'), “C3-C10 nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ,

oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh, và tốt hơn nữa là thienyl hoặc furanyl.

Ví dụ về “phần tử thế” trong “nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^3 bao gồm các chất được đề cập đến ở trên.

“Nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh, và tốt hơn nữa là thienyl hoặc furanyl.

R^3 tốt hơn là

hydro,

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế.

R^3 là tốt hơn nữa là

hydro;

halogen;

C1-C6 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

R^3 là còn tốt hơn nữa là

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc
C1-C4 alkoxy.

R^3 vẫn tốt hơn nữa là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

R^3 hơn thế vẫn tốt hơn nữa là

hydro; hoặc

etynyl hoặc propynyl được thế bằng

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc

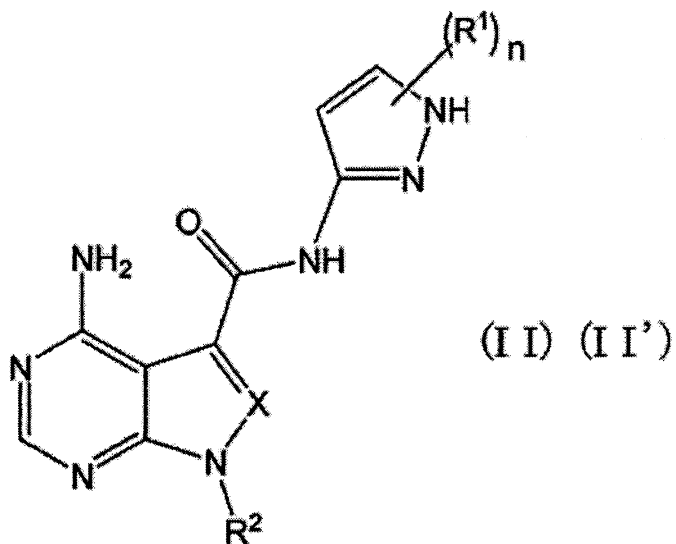
một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng methyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

R^3 hơn nữa vẫn tốt hơn là hydro.

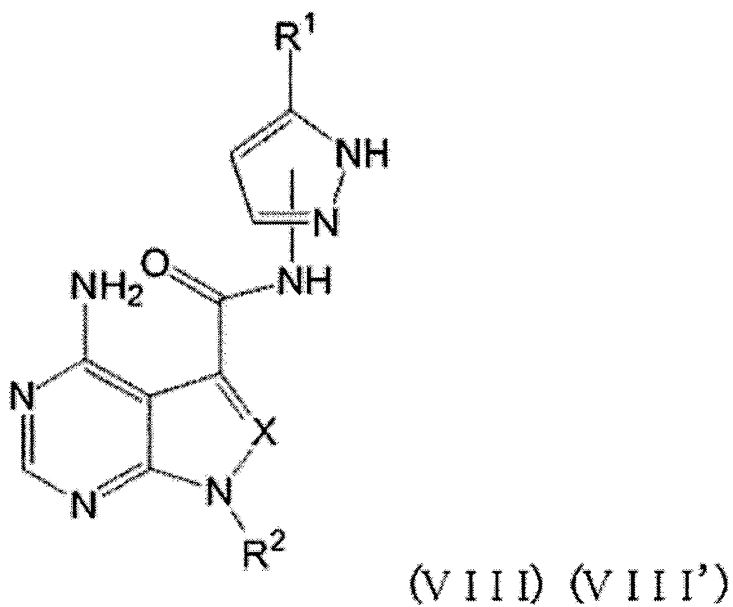
Trong công thức (I) và (I'), n là số nguyên từ 0 đến 3, tốt hơn là 0 to 2, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2, và còn tốt hơn nữa là 1.

Nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và tốt hơn là giống nhau.

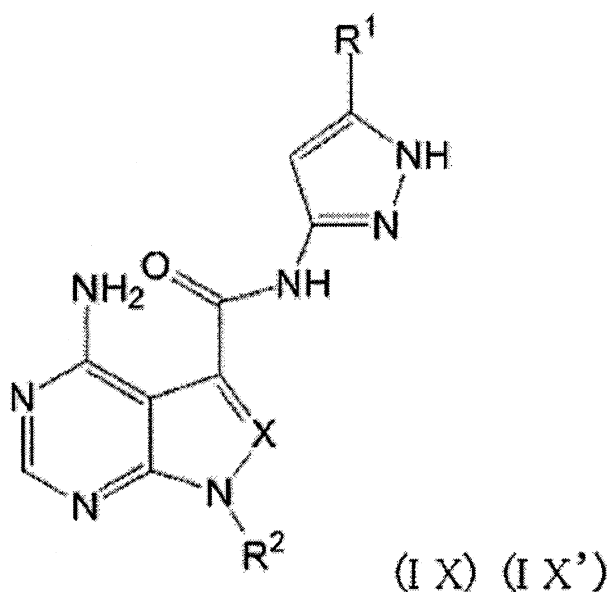
Trong công thức (I) và (I'), vị trí liên kết giữa cấu trúc amit và nhóm pyrazolyl tốt hơn là như thể hiện trong công thức (II) và (II') dưới đây.



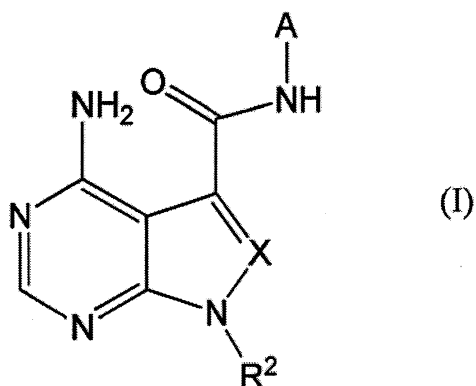
Hơn thế nữa, nếu n là 1, vị trí liên kết giữa phần tử thế R^1 và nhóm pyrazolyl tốt hơn là như được thể hiện theo công thức (VIII) và (VIII') dưới đây.



Nếu n là 1, vị trí liên kết giữa phần tử thế R^1 và nhóm pyrazolyl tốt hơn nữa là như được thể hiện theo công thức (IX) và (IX') dưới đây:



[1] Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó A là pyrazolyl được thế với số lượng n R¹;

R¹ là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocarbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R² là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thể hoặc không được thể,
 C6-C14 hydrocarbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc
 nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể
 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thể hoặc không được thể,

C2-C6 alkenyl được thể hoặc không được thể,

C2-C6 alkynyl được thể hoặc không được thể,

C1-C6 alkoxy được thể hoặc không được thể,

amin được thể hoặc không được thể,

C6-C14 hydrocarbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không
 được thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu
 huỳnh; và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[2] Trong công thức (I),

A tốt hơn là pyrazolyl được thể với n- R^1 ;

R^1 tốt hơn là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thể hoặc không được thể,

C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể ,

C6-C14 hydrocarbon thơm được thể hoặc không được thể, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thể hoặc không được thể
 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thể hoặc không được thể,

C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể ,

C2-C6 alkenyl được thể hoặc không được thể, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thể hoặc không được thể;

X tốt hơn là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế; và

n tốt hơn là số nguyên của 1 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[3] Trong công thức (I),

A là tốt hơn nữa A là pyrazolyl được thế với số lượng n R^1 ;

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C6 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

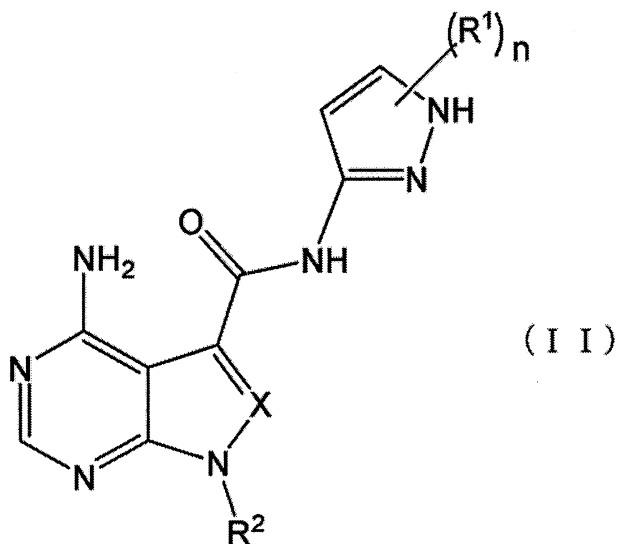
C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R¹ có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có Formula (I) trong đó pyrazolyl liên kết với cấu trúc amit ở vị trí số 3 là được ưu tiên. Hơn thế nữa, phương án ưu tiên của sáng chế của hợp chất có Formula (I) trong đó pyrazolyl liên kết với cấu trúc amit ở vị trí số 3 là

[4] hợp chất có công thức (II) hoặc muối của nó:



trong đó R¹ là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R² là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,
 C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc
 C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế; và

n là số nguyên của 1 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (II) bên trên cũng đề cập đến đơn giản là hợp chất (II).

[5] Trong công thức (II),

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;
 C1-C6 alkyl;
 C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng
 C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị
 nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng chứa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10
 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau
 được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc
 C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn
 vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và
 lưu huỳnh; và
 n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,
 trong đó nếu n là 2, R¹ có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[6] Trong công thức (II),

R¹ là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chứa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu
 huỳnh;

R² là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-
 C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc
 nhiều nhóm dị vòng chứa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử
 lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc
 C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR³, trong đó R³ là

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy; và

n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R¹ có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[7] Trong công thức (II),

R¹ là tốt hơn nữa là

halogen,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

R² là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR³, trong đó R³ là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

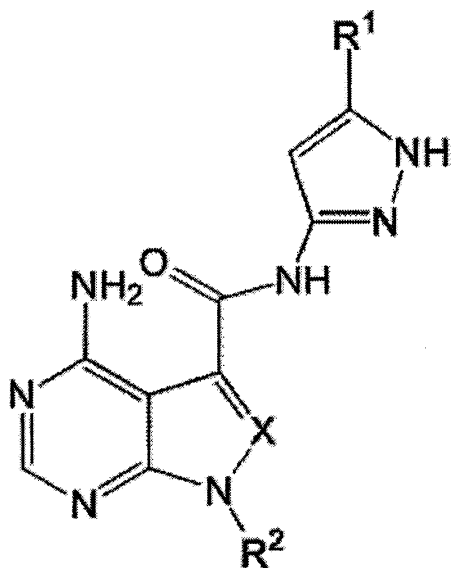
C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ

nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và
n là tốt hơn nữa là số nguyên của 1.

Một phương án ưu tiên khác của sáng chế là
[8] hợp chất có công thức (IX) hoặc muối của nó:



(IX)

trong đó R^1 là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (IX) bên trên cũng đề cập đến đơn giản là hợp chất (IX).

[9] Trong công thức (IX),

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được

thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[10] Trong công thức (IX),

R^1 là tốt hơn nữa là

brom,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng flo;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng flo, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng flo; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Hơn thế nữa, theo một phương án khác của sáng chế,

[11] trong công thức (IX),

R^1 là tốt hơn nữa là halogen hoặc C1-C4 alkyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, hoặc

bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc
 etynyl hoặc propynyl được thế bằng
 C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị
 nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được
 thế bằng metyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

[12] Trong công thức (IX),

R^1 là tốt hơn nữa là brom hoặc metyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo hoặc C3-C5 xycloalkyl, hoặc

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng metyl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là hydro.

[13] Trong công thức (IX),

R^1 là tốt hơn nữa là metyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

isopropyl hoặc tert-butyl mà có thể được thế bằng flo hoặc xyclopropyl, hoặc

xyclopropyl mà có thể được thế bằng metyl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là hydro.

Hơn thế nữa,

[14] trong công thức (I), (II), và (IX) của sáng chế, khi X là N,

R^1 tốt hơn là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế
 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

R^2 tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế.

Hơn thế nữa,

[15] trong công thức (I), (II), và (IX) của sáng chế, khi X là CR^3 (R^3 như được định nghĩa bên trên),

R^1 tốt hơn là

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và R^2 tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế.

Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất được điều chế trong các ví dụ được mô tả sau đây.

Ví dụ cụ thể được ưu tiên của hợp chất (I) như sau:

[16]

- (1) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 1);
- (2) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 2);
- (3) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 3);
- (4) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 4);
- (5) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 5);
- (6) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 6);
- (7) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 7);
- (8) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(3-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 8);
- (9) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 9);
- (10) 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-

carboxamit (hợp chất của ví dụ 10);

(11) 4-amino-1-(xyclobutyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 11);

(12) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 12);

(13) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2,2,2-trifloethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 13);

(14) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 14);

(15) 4-amino-1-(sec-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 15);

(16) 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 16);

(17) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 17);

(18) 4-amino-1-(xyclopropylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 18);

(19) 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 19);

(20) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 20);

(21) 4-amino-1-isopropyl-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 21);

(22) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 22);

(23) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 23);

(24) 4-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 24);

(25) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 25);

(26) 4-amino-1-(3,3-dimetylxyclobutyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 26);

(27) 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 27);

(28) 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 28);

- (29) 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 29);
- (30) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((2S,3R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 30);
- (31) 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 31);
- (32) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 32);
- (33) 4-amino-1-xyclohexyl-N-(5-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 33);
- (34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);
- (35) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 35);
- (36) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 36);
- (37) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 37);
- (38) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyano-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 38);
- (39) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 39);
- (40) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 40);
- (41) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 41);
- (42) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclobutyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 42);
- (43) 4-amino-1-(4,4-difloxyxyclohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 43);
- (44) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(4,4-difloxyxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 44);
- (45) 4-amino-7-isopropyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 45);
- (46) 4-amino-7-(1-flopropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 46);
- (47) 4-amino-7-(4,4-dimetylxyclohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-

- d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 47);
- (48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);
- (49) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 49);
- (50) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);
- (51) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51);
- (52) 4-amino-7-(2-ycyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52);
- (53) 4-amino-7-(1-methoxy-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 53);
- (54) 4-amino-7-(1-(flometyl)xcyclopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 54);
- (55) 4-amino-7-(1-(diflometyl)xcyclopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 55);
- (56) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 56);
- (57) 4-amino-7-(3,3-difloxyclopentyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 57);
- (58) 4-amino-7-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 58);
- (59) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopentyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 59);
- (60) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-phenylpropan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 60);
- (61) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2,3,3-trimetylbutan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 61);
- (62) 4-amino-7-(2,3-dimetylbutan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 62);
- (63) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-butyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 63);
- (64) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(methoxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 64);
- (65) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 65);

- (66) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 66);
- (67) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 67);
- (68) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 68);
- (69) 4-amino-7-xyclobutyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 69);
- (70) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 70);
- (71) 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 71);
- (72) 4-amino-7-xyclopentyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 72);
- (73) 4-amino-7-(tert-butyl)-6-metyl-N-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 73);
- (74) 7-([1,1'-bi(cyclopropan)]-1-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 74);
- (75) 4-amino-6-clo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 75);
- (76) 4-amino-6-bromo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 76);
- (77) 4-amino-6-methoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 77);
- (78) 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 78);
- (79) 4-amino-6-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 79);
- (80) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 80);
- (81) 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 81);
- (82) 4-amino-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 82);
- (83) 4-amino-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 83);
- (84) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(3-morpholino-1-

- propyn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 84);
- (85) 4-amino-6-(3-(1-hydroxycyclobutyl)-1-propyne)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 85);
- (86) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 86);
- (87) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etynyl)-7-(1-metylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 87);
- (88) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 88);
- (89) 4-amino-6-ethoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 89); và
- (90) (R)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 90).

Ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất (I) như sau:

[17]

- (27) 4-amino-1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 27);
- (34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);
- (45) 4-amino-7-isopropyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 45);
- (48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);
- (50) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);
- (51) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51);
- (52) 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52);
- (65) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 65);
- (68) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylcyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 68);
- (71) 4-amino-7-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 71);
- (72) 4-amino-7-xyclopentyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 72);

- (79) 4-amino-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-butyn-1-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 79);
- (80) 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 80);
- (81) 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 81);
- (82) 4-amino-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 82);
- (83) 4-amino-6-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 83);
- (84) 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-6-(3-morpholino-1-propyn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 84); và
- (85) 4-amino-6-(3-(1-hydroxyxyclobutyl)-1-propyne)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 85).

Ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất (I) như sau:

[18]

- (34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);
- (48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);
- (50) 4-amino-7-(1-flo-2-methylpropan-2-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);
- (51) 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51); và
- (52) 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52).

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm ức chế RET chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] làm thành phần hoạt tính.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18].

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18], trong đó dược phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế RET.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18].

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18], trong đó thuốc chống khối u điều trị

khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] để điều chế thuốc chống khối u.

Hơn thế nữa, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] để điều chế thuốc chống khối u, trong đó thuốc chống khối u là thuốc chống khối u điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] để điều chế chế phẩm ức chế RET.

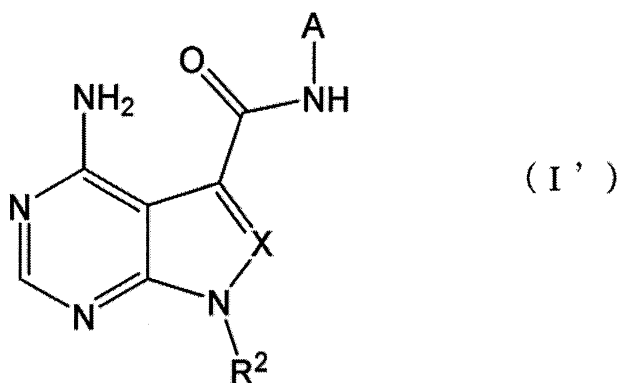
Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] cho động vật có vú.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] cho động vật có vú, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ức chế RET phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [1] đến [18] cho động vật có vú.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến

[19] hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó:



trong đó A là pyrazolyl được thế với số lượng n R¹;

R¹ là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

amin được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[20] Trong công thức (I'),

A tốt hơn là pyrazolyl được thế với n- R^1 ;

R^1 tốt hơn là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế,

X tốt hơn là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế; và

n tốt hơn là số nguyên của 1 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[21] Trong công thức (I'),

A là pyrazolyl được thế với số lượng n R^1 ;

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc

C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C6 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

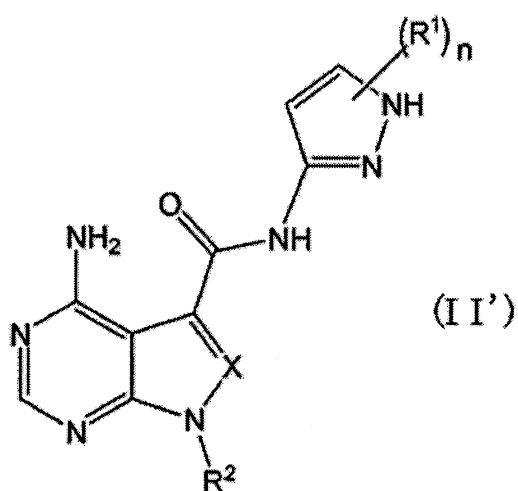
C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I') trong đó pyrazolyl liên kết với cấu trúc amit ở vị trí thứ 3 là được ưu tiên. Hơn thế nữa, phương án được ưu tiên theo sáng chế của hợp chất có công thức (I') trong đó pyrazolyl liên kết với cấu trúc amit ở vị trí thứ 3 là

[22] hợp chất có công thức (II') hoặc muối của nó:



trong đó R^1 là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế;

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro,

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế; và

n là số nguyên của 1 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (II') bên trên cũng đề cập đến đơn giản là hợp chất (II').

[23] Trong công thức (II'),

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C6 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[24] Trong công thức (II'),

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl,

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy;

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy; và

n là tốt hơn nữa là 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[25] Trong công thức (II'),

R^1 là tốt hơn nữa là

halogen,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl;

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

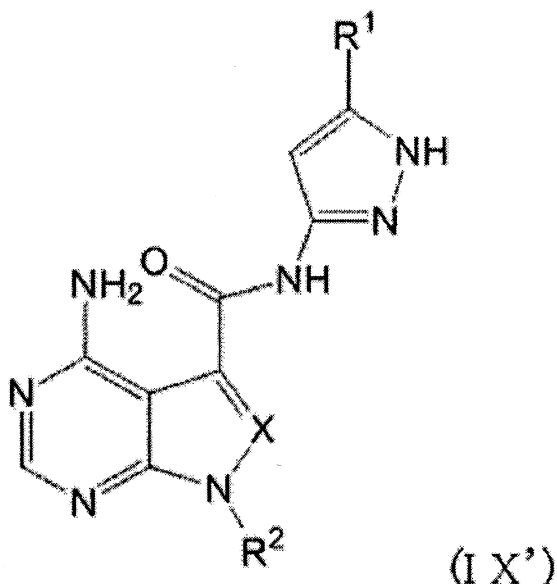
một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là tốt hơn nữa là số nguyên của 1.

Một phương án ưu tiên khác của sáng chế là

[26] hợp chất có công thức (IX') hoặc muối của nó:



trong đó R^1 là

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R^2 là

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh; và

X là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị
 nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc
 một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-
 C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác
 nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (IX') bên trên cũng đề cập đến đơn giản
 là hợp chất (IX').

[27] Trong công thức (IX'),

R¹ là tốt hơn nữa là

halogen,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

R² là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều
 nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và
 bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR³, trong đó R³ là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị
 nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể
 được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được
 chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[28] Trong công thức (IX'),

R¹ là tốt hơn nữa là

brom,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng flo;

R^2 là tốt hơn nữa là

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng flo, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng flo; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Hơn thế nữa, theo một phương án khác của sáng chế,

[29] trong công thức (IX'),

R^1 là tốt hơn nữa là halogen hoặc C1-C4 alkyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl,

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, hoặc

bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là

hydro; hoặc

etynyl hoặc propynyl được thế bằng

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng metyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

[30] Trong công thức (IX'),

R^1 là tốt hơn nữa là brom hoặc metyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo hoặc C3-C5 xycloalkyl, hoặc

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng metyl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là hydro.

[31] Trong công thức (IX'),

R^1 là tốt hơn nữa là metyl;

R^2 là tốt hơn nữa là

isopropyl hoặc tert-butyl mà có thể được thế bằng flo hoặc xyclopropyl, hoặc

xyclopropyl mà có thể được thế bằng metyl; và

X là tốt hơn nữa là

N hoặc

CR^3 , trong đó R^3 là hydro.

Hơn thế nữa,

[32] trong công thức (I'), (II'), và (IX') theo sáng chế, khi X là N,

R^1 tốt hơn là

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

R^2 tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế.

Hơn thế nữa,

[33] trong công thức (I'), (II'), và (IX') theo sáng chế, khi X là CR^3 (R^3 như

được định nghĩa bên trên),

R¹ tốt hơn là

halogen,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và R² tốt hơn là

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế.

Ví dụ cụ thể của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất được điều chế trong ví dụ được mô tả sau đây.

Ví dụ cụ thể được ưu tiên của hợp chất (I') như sau:

[34]

(11) 4-amino-1-xyclobutyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 11);

(12) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((1-metyl-xyclopropyl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 12);

(13) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2,2,2-trifloethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 13);

(14) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 14);

(15) 4-amino-1-(sec-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 15);

(16) 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 16);

(17) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 17);

(18) 4-amino-1-(xyclopropylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 18);

(19) 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 19);

(20) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 20);

(21) 4-amino-1-isopropyl-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 21);

(22) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-

carboxamit (hợp chất của ví dụ 22);

(26) 4-amino-1-(3,3-dimethylxyclobutyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 26);

(27) 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 27);

(28) 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 28);

(29) 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 29);

(30) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((2S,3R)-2,6,6-trimethylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 30);

(31) 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 31);

(34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);

(35) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 35);

(36) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 36);

(37) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 37);

(38) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyano-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 38);

(39) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 39);

(40) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 40);

(41) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 41);

(42) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclobutyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 42);

(45) 4-amino-7-isopropyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 45);

(46) 4-amino-7-(1-flopropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 46);

(48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);

- (49) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 49);
- (50) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);
- (51) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51);
- (52) 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52);
- (53) 4-amino-7-(1-methoxy-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 53);
- (54) 4-amino-7-(1-(flometyl)xcyclopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 54);
- (55) 4-amino-7-(1-(diflometyl)xcyclopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 55);
- (56) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 56);
- (58) 4-amino-7-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 58);
- (60) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-phenylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 60);
- (61) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2,3,3-trimetylbutan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 61);
- (62) 4-amino-7-(2,3-dimetylbutan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 62);
- (63) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 63);
- (64) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(methoxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 64);
- (65) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 65);
- (66) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 66);
- (67) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 67);
- (68) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 68);
- (69) 4-amino-7-xyclobutyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-

carboxamit (hợp chất của ví dụ 69);

(70) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-pentyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 70);

(71) 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 71);

(73) 4-amino-7-(tert-butyl)-6-metyl-N-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 73);

(74) 7-([1,1'-bi(cyclopropan)]-1-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 74);

(75) 4-amino-6-clo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 75);

(76) 4-amino-6-bromo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 76);

(77) 4-amino-6-methoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 77);

(78) 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 78);

(79) 4-amino-6-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 79);

(80) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 80);

(81) 4-amino-6-((1-hydroxyxcyclopentyl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 81);

(82) 4-amino-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 82);

(83) 4-amino-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 83);

(84) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(3-morpholino-1-propyn-1-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 84);

(85) 4-amino-6-(3-(1-hydroxyxcyclobutyl)-1-propyne)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 85);

(86) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 86);

(87) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etynyl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 87);

(88) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 88);

- (89) 4-amino-6-ethoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 89); và
- (90) (R)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 90).

Ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất (I') như sau:

[35]

- (27) 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 27);
- (34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);
- (45) 4-amino-7-isopropyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 45);
- (48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);
- (50) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);
- (51) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51);
- (52) 4-amino-7-(2-xycloropropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52);
- (65) 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-isopropyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 65);
- (68) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclobutyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 68);
- (71) 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 71);
- (79) 4-amino-6-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 79);
- (80) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 80);
- (81) 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 81);
- (82) 4-amino-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 82);
- (83) 4-amino-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 83);
- (84) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(3-morpholino-1-

propyn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 84); và
(85) 4-amino-6-(3-(1-hydroxycyclobutyl)-1-propyne)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 85).

Ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất (I') như sau:

[36]

(34) 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (hợp chất của ví dụ 34);

(48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 48);

(50) 4-amino-7-(1-flo-2-methylpropan-2-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 50);

(51) 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 51); và

(52) 4-amino-7-(2-cyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất của ví dụ 52).

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm ức chế RET chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] làm thành phần hoạt tính.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36].

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36], trong đó dược phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế RET.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36].

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36], trong đó thuốc chống khối u điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế còn mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] để điều chế thuốc chống khối u.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] để điều chế thuốc chống khối u, trong đó thuốc chống khối u là thuốc điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] để điều chế chế phẩm ức chế RET.

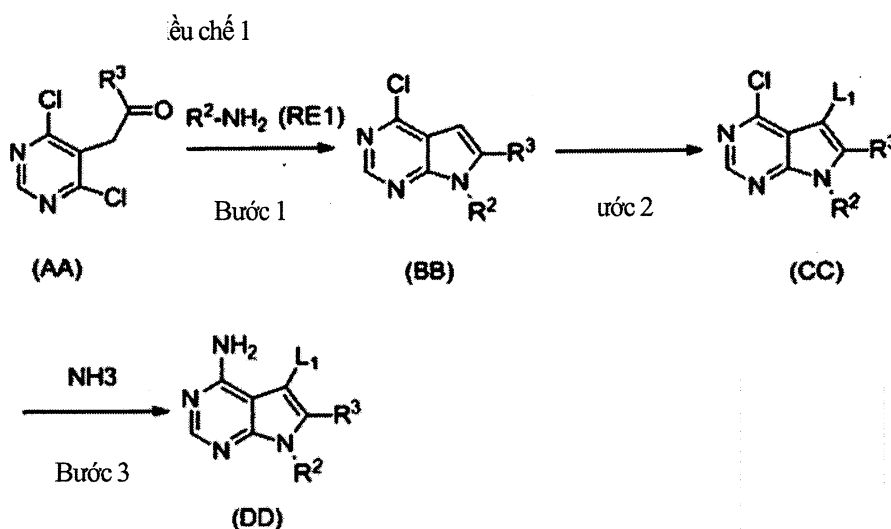
Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] cho động vật có vú.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] cho động vật có vú, trong đó khối u ác tính là khối u có tăng cường hoạt tính của RET.

Hơn thế nữa, sáng chế mô tả phương pháp ức chế RET phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kì trong số các mục từ [19] đến [36] cho động vật có vú.

Tiếp theo, phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả.

Hợp chất (I) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp điều chế dưới đây hoặc phương pháp được mô tả trong ví dụ. Hợp chất (I') theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng phương pháp giống phương pháp điều chế hợp chất (I). Tuy nhiên, phương pháp điều chế hợp chất (I) và (I') không bị giới hạn bởi những ví dụ phản ứng này.



trong đó L_1 là nhóm rời chuyển, và R^2 và R^3 như được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Bước này tổng hợp hợp chất có công thức (BB) từ hợp chất có công thức (AA).

Bước 1 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất amino có công thức (RE1) hoặc muối của nó với lượng từ 0,5 đến 5 mol, tốt hơn là từ 0,9 đến 1,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (AA).

Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrit, và kali hydrit; và các amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-

(N,N-dimethylamino)pyridin, lutidin, và colidin. Hàm lượng bazơ dùng là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (AA). Hợp chất amino có thể lấy từ các nhà cung cấp trên thị trường, hoặc có thể điều chế bằng phương pháp đã biết. Hơn thế nữa, nếu cần, có thể thúc đẩy phản ứng bằng cách thêm axit trong suốt phản ứng. Ví dụ về axit bao gồm axit fomic, axit axetic, axit hydrochloric, axit phosphoric, và tương tự. Hàm lượng của axit được sử dụng là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (AA).

Bất kỳ dung môi nào mà không có ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng đều có thể được dùng làm dung môi trong phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm rượu (ví dụ, metanol và etanol), các chất hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), hydrocacbon bị halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloform, và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, N,N-dimethylformamit, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 48 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là từ 50 đến 120°C.

Hợp chất thu được có công thức (BB) có thể được sử dụng cho bước tiếp theo diễn ra ngay sau đó, hoặc nếu không, được tách ra và tinh chế bằng cách sử dụng một số phương pháp tinh chế và tách đã biết như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Bước 2

Bước này tổng hợp hợp chất có công thức (CC) từ hợp chất có công thức (BB).

Bước 2 được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng halogen hóa với hàm lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (BB).

Ví dụ về chất phản ứng halogen hóa bao gồm N-iodosucinimit, N-bromosucinimit, N-closucinimit, iôt, brom, và tương tự. Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamit, dimethylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bằng L_1 bao gồm clo, brom, iôt, và tương tự.

Nhìn chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 6 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất thu được có công thức (CC) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

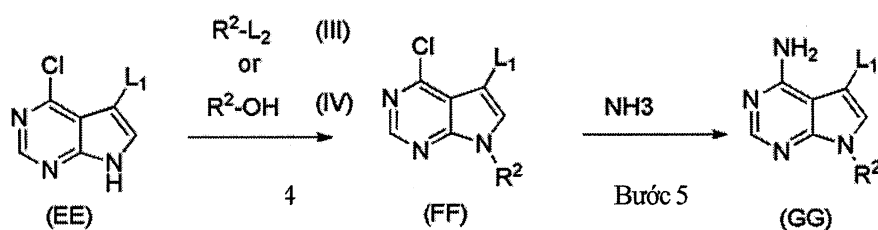
Bước 3

Bước này điều chế hợp chất có công thức (DD) bằng cách cho hợp chất có công thức (CC) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó. Hàm lượng amoniac hoặc muối của nó sử dụng trong bước này nhìn chung là bằng mol đến lượng mol dư trên mỗi mol của hợp chất có công thức (CC).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm nước, metanol, etanol, isopropanol, rượu tert-butyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamit, N-methylpyrrolidon, 1,2-dimethoxyetan, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nhiệt độ phòng lên đến 150°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là 30 phút đến 48 giờ.

Hợp chất thu được có công thức (DD) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó mỗi L_1 và L_2 là nhóm rời chuyển, và R^2 như được định nghĩa bên trên.

Bước 4

Bước này điều chế hợp chất có công thức (FF) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (EE) và hợp chất có công thức (III) hoặc (IV).

Khi hợp chất có công thức (III) được dùng làm chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức (FF) có thể được điều chế với sự có mặt của bazơ. Trong công thức (III), L_2 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iôt, este của axit metansulfonic, hoặc este của axit p-toluensulfonic axit; và có thể lấy trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Hàm lượng hợp chất có công thức (III) được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (EE).

Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrit, và kali hydrit; và amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và colidin. Hàm lượng bazơ dùng là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 2 đến 10 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (EE).

Ví dụ về dung môi bao gồm N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpiperidin-2-one, axetonitril, và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc trong hỗn hợp.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 100°C.

Khi hợp chất có công thức (IV) được dùng làm chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức (FF) có thể được điều chế bằng Phản ứng Mitsunobu. Nhìn chung, bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551 (2009). Ví dụ, bước này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và chất phản ứng phosphin trong dung môi mà không gây ra ảnh hưởng bất lợi nào cho phản ứng. Nhìn chung, bước này được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) với lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (EE).

Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu bao gồm diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và tương tự. Hàm lượng chất phản ứng Mitsunobu được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (EE).

Ví dụ về chất phản ứng phosphin bao gồm triphenylphosphin và tributylphosphin. Hàm lượng chất phản ứng phosphin được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (EE).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpiperidinon, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 10 giờ.

Hợp chất thu được có công thức (FF) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Bước 5

Bước này điều chế hợp chất có công thức (GG) bằng cách cho hợp chất có công thức (FF) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó. Hàm lượng amoniac hoặc muối của nó sử dụng trong bước này nhìn chung là bằng mol đến lượng mol dư, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (FF).

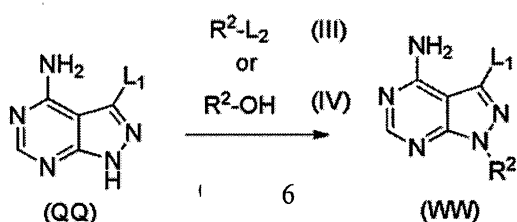
Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao

gồm nước, metanol, etanol, isopropanol, rượu tert-butyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamit, 1,2-dimethoxyetan, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nhiệt độ phòng đến 150°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ.

Hợp chất thu được có công thức (GG) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Điều chế 3



trong đó mỗi L_1 và L_2 là nhóm rời chuyển, và R^2 như được định nghĩa bên trên.

Bước 6

Bước này điều chế hợp chất có công thức (WW) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (QQ) và hợp chất có công thức (III) hoặc (IV).

Khi hợp chất có công thức (III) được dùng làm chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức (WW) có thể được điều chế với sự có mặt của bazơ. Trong công thức (III), L_2 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iốt, este của axit metansulfonic, hoặc este của axit p-toluensulfonic axit; và có thể lấy trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Hàm lượng của hợp chất có công thức (III) được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (QQ).

Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrit, và kali hydrit; và các amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylaminopyridin, lutidin, và colidin. Hàm lượng bazơ dùng là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 2 đến 10 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (QQ). Ví dụ về dung môi bao gồm N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, dimetylsulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrrolidin-2-one, axetonitril, và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc trong hỗn hợp.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 100°C.

Khi hợp chất có công thức (IV) được dùng làm chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức (WW) có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu. Nhìn chung, bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551 (2009). Ví dụ, bước này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và chất phản ứng phosphin trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Bước này nhìn chung được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) với lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (QQ).

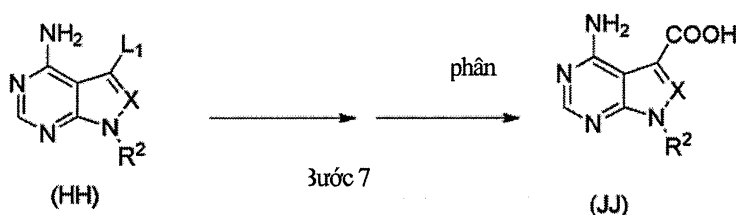
Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu bao gồm diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và tương tự. Hàm lượng chất phản ứng Mitsunobu được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (QQ). Ví dụ về chất phản ứng phosphin bao gồm triphenylphosphin và tributylphosphin. Hàm lượng chất phản ứng phosphin được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (QQ).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C , tốt hơn là từ 0 đến 50°C . Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 10 giờ.

Hợp chất thu được có công thức (WW) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Điều chế 4



trong đó L_1 là nhóm rời chuyển, và R^2 và X như được định nghĩa ở trên.

Bước 7

Bước này điều chế hợp chất có công thức (JJ) bằng cách cho hợp chất có công thức (HH) phản ứng trong môi trường cacbon monoxit với sự có mặt của rượu bằng cách sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất

lợi cho phản ứng.

Hợp chất có công thức (HH) có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế trong bước 1 đến 3, bước 4 và 5, hoặc bước 6 của sáng chế.

Trong bước này, áp suất của cacbon monoxit nhìn chung là từ 1 atm đến 10 atm, tốt hơn là từ 1 atm đến 7 atm.

Hàm lượng của rượu sử dụng từ 1 đến lượng mol dư, tốt hơn là từ 1 đến 200 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH). Ví dụ về rượu bao gồm metanol, etanol, propanol, isopropyl alcohol, diethylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine, 3-morpholinopropanol, diethylaminopropanol, và tương tự.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong bước này bao gồm chất xúc tác paladium (ví dụ, phức chất paladium axetat, tris(benzylideneaxeton)dipaladium, bis(triphenylphosphin)paladium(II) diclorua, phức chất 1,1-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclometan, paladium trên nền cacbon, v.v.). Trong trường hợp cần thiết, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được thêm vào. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển đa dạng phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển được sử dụng nhìn chung là từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH). Hàm lượng của phối tử được sử dụng nhìn chung là 0,000 1 đến 4 mol, tốt hơn là 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH).

Hơn nữa, bazơ có thể thêm vào trong suốt quá trình phản ứng nếu cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng bazơ được sử dụng nhìn chung là 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 200°C, tốt hơn là 0 đến 150°C.

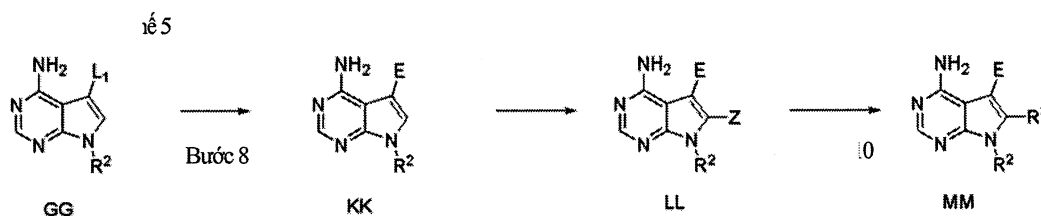
Khi hỗn hợp có dạng este tương đương với rượu được sử dụng và hợp chất axit carboxylic (JJ) thu được sau phản ứng này, thì phản ứng thủy phân có thể được thực hiện để chuyển hóa hỗn hợp thành hợp chất có công thức (JJ). Quá trình thủy phân được thực hiện

bằng cách sử dụng bazơ. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như diethylamin, diisopropylamin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithium; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, và canxi hydroxit.

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylene), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là 0 đến 150°C.

Hợp chất thu được có công thức (JJ) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó L_1 là nhóm rời chuyển; E là este, xyano, hoặc axit carboxylic tương đương, như carboxamit; Z là halogen; và R^2 và R^3 như được định nghĩa ở trên.

Bước 8

Bước này điều chế dẫn xuất este hoặc dẫn xuất xyano có công thức (KK) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức (GG), trong môi trường cacbon monoxit với sự có mặt của rượu, hoặc bằng cách sử dụng hợp chất xyano, như đồng xyanit hoặc kẽm xyanit, bằng cách sử dụng, ví dụ, chất xúc tác kim loại dịch chuyển và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

Hợp chất có công thức (GG) có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế trong bước 1 đến 3, bước 4 và 5 của sáng chế.

Trong phương pháp điều chế dẫn xuất este, áp suất của cacbon monoxit nhìn chung là từ 1 atm đến 10 atm, tốt hơn là 1 atm đến 7 atm. Hàm lượng của rượu được dùng làm chất phản ứng là từ 1 đến lượng mol dư, tốt hơn là 1 đến 200 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (GG). Ví dụ của rượu bao gồm metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, diethylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine, 3-morpholinopropanol,

diethylaminopropanol, và tương tự.

Trong phương pháp điều chế dẫn xuất xiano, ví dụ về hợp chất xiano được dùng làm chất phản ứng bao gồm đồng xyanit, kẽm xyanit, tri-n-butylxanotin, và tương tự. Hàm lượng của hợp chất xiano được dùng làm chế phẩm nhìn chung là 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (GG).

Ví dụ của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong bước này để điều chế dẫn xuất este và dẫn xuất xiano bao gồm chất xúc tác paladium (ví dụ, paladium axetat, tetrakis triphenylphosphin paladium, tris(benzylideneaxeton)dipaladium, phức chất bis(triphenylphosphin)paladium(II) diclorua, 1,1-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclometan, paladium trên nền cacbon, v.v.). Khi cần thiết, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v..) được thêm vào. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển khác nhau phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (GG). Hàm lượng của phối tử được sử dụng nhìn chung là 0,000 1 đến 4 mol, tốt hơn là 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (GG).

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong suốt phản ứng trên khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng bazơ được sử dụng nhìn chung là 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (GG).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, à 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 200°C, tốt hơn là 0 đến 150°C. Hợp chất thu được có công thức (KK) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Bước 9

Bước này điều chế hợp chất halogen (LL) bằng cách cho hợp chất có công thức (KK) phản ứng với hợp chất halogen hóa.

Bước này nhìn chung được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng bị halogen hóa với lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (KK).

Ví dụ về chất phản ứng halogen hóa bao gồm 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat), N-iodosucinimit, N-bromosucinimit, N-closucinimit, iot, brom, và tương tự. Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm diclometan, cloform, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của nó.

Ví dụ về halogen được thể hiện là Z bao gồm flo, clo, brom, iot, và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 6 ngày, tốt hơn là 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất thu được có công thức (LL) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Hơn thế nữa, khi yêu cầu, E có thể được chuyển hóa thành E khác, bằng phương pháp đã biết, như thủy phân hoặc dung môi phân. Ví dụ, xyano có thể được chuyển đổi thành carboxamit nhờ thủy phân, và xyano hoặc carboxamit có thể được chuyển đổi thành este nhờ dung môi phân.

Bước 10

Bước này điều chế hợp chất có công thức (MM) bằng cách cho hợp chất có công thức (LL) tham gia vào phản ứng ghép có dẫn xuất borat, dẫn xuất axit boric, dẫn xuất tin, dẫn xuất axetylen, hoặc dẫn xuất alkoxit mà có R³ bằng cách sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

Hàm lượng của dẫn xuất borat, dẫn xuất axit boric, dẫn xuất tin, dẫn xuất axetylen, hoặc dẫn xuất alkoxit mà có R³ được sử dụng là 1 đến 100 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol. Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong bước này bao gồm chất xúc tác paladium (ví dụ, paladium axetat, tetrakis triphenylphosphin paladium, tris(benzylideneaxeton)dipaladium, bis(triphenylphosphin)paladium(II) diclorua, phức chất 1,1-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclometan, v.v.). Khi cần thiết, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, trixyclohexylphosphine, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được thêm vào. Ví dụ về đồng xúc tác bao gồm đồng iot, đồng bromua, và đồng clorua. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển khác nhau phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công

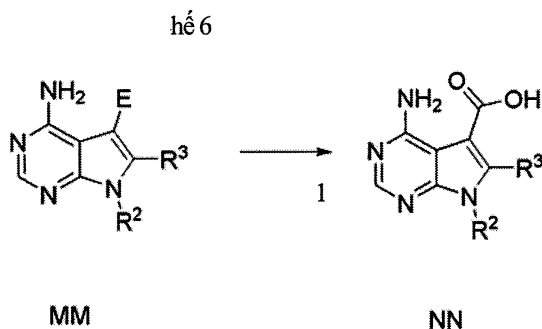
thức (LL). Khi cần thiết, chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong hỗn hợp. Hàm lượng của phối tử được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (LL).

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong suốt phản ứng trên khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, kali phosphate, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng bazơ được sử dụng nhìn chung từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (LL).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol, etanol, và etylen glycol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là 0 đến 160°C. Hơn thế nữa, phản ứng có thể được thực hiện trong khi bảo vệ phù hợp hợp chất có công thức (LL) bằng nhóm bảo vệ, như Boc (tert-butoxycarbonyl), và sau đó có thể loại bỏ nhóm bảo vệ.

Hợp chất thu được có công thức (MM) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó E, R², và R³ như được định nghĩa ở trên.

Bước 11

Bước này điều chế hợp chất axit carboxylic có công thức (NN) bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (MM).

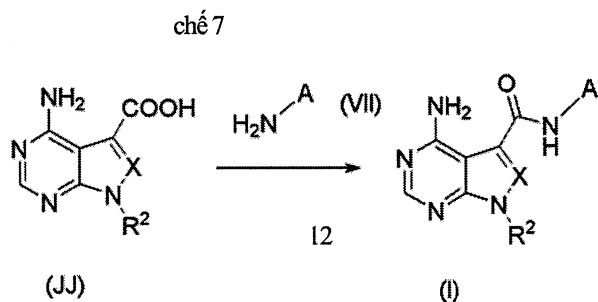
Quá trình thủy phân được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ hoặc axit. Ví dụ về

bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như dietylamin, diisopropylamin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, và canxi hydroxit. Ví dụ về axit bao gồm axit hydrocloric, axit sulfuric, axit phosphoric, và tương tự.

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol, etanol, và etylen glycol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là 0 đến 160°C.

Hợp chất thu được có công thức (NN) có thể được sử dụng trong bước sau, hoặc không, có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó A, R², và X như được định nghĩa ở trên.

Bước 12

Bước này điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách thực hiện phản ứng amit hóa sử dụng hợp chất có công thức (JJ) và hợp chất có công thức (VII). Bước này được thực hiện với sự có mặt của chất làm ngưng tụ hoặc chất hoạt hóa phù hợp làm chất phản ứng amit hóa, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (VII) với lượng từ 0,5 đến 10 mol, tốt hơn là 1 đến 3 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (JJ).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm isopropanol, rượu tert-butyl, toluen, benzen, metylene clorua, cloform, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, axetonitril, và hỗn hợp của nó.

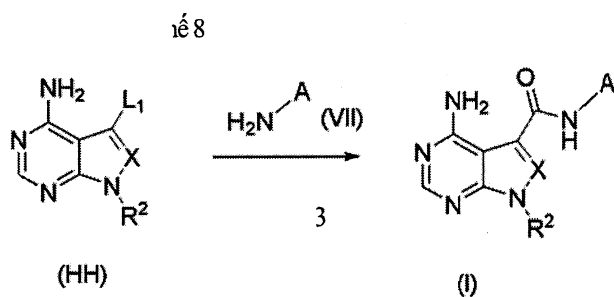
Nhiệt độ phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là 0 đến 100°C. Thời gian phản ứng nhìn chung nằm trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn nữa là 5 phút đến 1 ngày.

Ví dụ về chất làm ngưng tụ và chất hoạt hóa bao gồm diphenylphosphoryl azit, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphonium, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, hỗn hợp 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-cloro-1,3-dimetylimidazolinium clorua, (dimetylamino)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methaniminium hexaflorophosphat, 1,1-carbonyldiimidazol, amit axit N-hydroxysuccinic, và tương tự.

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong suốt phản ứng trên khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, diazabixycloundecen, diazabixyclononen, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng của bazơ được thêm vào là 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (JJ).

Sau khi hoàn thành quá trình phản ứng, có thể thêm bazơ, như dung dịch natri hydroxit, vào để thực hiện quá trình xử lý tiếp theo.

Hợp chất thu được có công thức (I) có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó L_1 là nhóm rời chuyển, và A, R^2 , và X như được định nghĩa ở trên.

Bước 13

Bước này điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (HH) với sự có mặt của hợp chất (VII) trong môi trường cacbon monoxit bằng cách sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

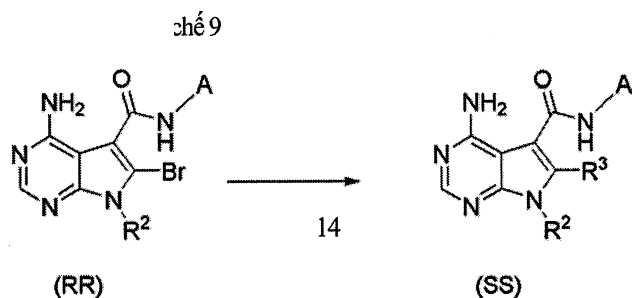
Trong bước này, áp suất của cacbon monoxit là 1 atm đến 10 atm, tốt hơn là 1 atm đến 7 atm.

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong bước này bao gồm chất xúc tác paladium (ví dụ, paladium axetat, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladium, bis(triphenylphosphin)paladium(II) diclorua, phức 1,1-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclorometan, paladium trên nền cacbon, v.v.). Khi cần thiết, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được thêm vào. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển khác nhau phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH). Hàm lượng của phối tử được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH).

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong suốt phản ứng trên khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimethylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng bazơ dùng nhìn chung là từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (HH).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 250°C, tốt hơn là 0 đến 200°C.

Hợp chất thu được có công thức (I) có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.



trong đó A, R², và R³ như được định nghĩa ở trên.

Bước này điều chế hợp chất có công thức (SS) bằng cách cho hợp chất có công thức (RR) tham gia vào phản ứng ghép có dẫn xuất borat, dẫn xuất axit boric, dẫn xuất tin, hoặc dẫn xuất axetylen mà có R^3 bằng cách sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

Hàm lượng của dẫn xuất borat, dẫn xuất axit boric, dẫn xuất tin, hoặc dẫn xuất axetylen mà có R^3 được sử dụng là 1 đến 100 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol. Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong bước này bao gồm chất xúc tác paladium (ví dụ, paladium axetat, tetrakis triphenylphosphin paladium, tris(benzylideneaxeton)dipaladium, bis(triphenylphosphin)paladium(II) diclorua, phức 1,1-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclorometan, v.v.). Khi cần thiết, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, 2-dixyclohexylphosphin-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphin-2',6'-dimethoxybiphenyl, trixyclohexylphosphin, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được thêm vào. Ví dụ về đồng xúc tác bao gồm đồng iot, đồng bromua, và đồng clorua. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển khác nhau phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, hàm lượng của chất xúc tác kim loại dịch chuyển được sử dụng nhìn chung là 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (RR). Khi cần thiết, chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong hỗn hợp. Hàm lượng của phối tử được sử dụng nhìn chung là 0,000 1 đến 4 mol, tốt hơn là 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (RR).

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong suốt phản ứng trên khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri methoxit, natri ethoxit, liti hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, kali phosphate, natri hydroxit, và natri hydrit. Hàm lượng bazơ được sử dụng nhìn chung là 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là 1 đến 20 mol, trên mỗi mol của hợp chất có công thức (RR).

Dung môi dùng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng đều có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), este (ví dụ, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol, etanol, và etylen glycol), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của nó.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là 0 đến 160°C.

[0386]

Hợp chất thu được có công thức (SS) có thể được tách và tinh chế bằng các

phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong môi trường chân không, tinh chế, chiết dung môi, tái kết tủa, và phép sắc ký.

Khi hợp chất theo sáng chế có chất đồng phân, như đồng phân quang học, đồng phân lập thể, đồng phân regioisomer, và đồng phân quay, hỗn hợp của đồng phân bất kỳ đều bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế có chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học được tách ra khỏi hỗn hợp racemic cũng bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Mỗi trong số các chất đồng phân này có thể thu được làm hợp chất đơn bằng các phương pháp tổng hợp và tách đã biết (ví dụ, cô đặc, chiết dung môi, phép sắc ký cột, tinh chế lại, v.v.).

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể ở dạng tinh thể. Hỗn hợp đa hình và tinh thể đơn nằm trong phạm vi các hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Tinh thể này có thể được điều chế bằng cách tinh chế theo phương pháp tinh chế đã biết *per se* trong lĩnh vực. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể ở dạng solvat (ví dụ, hydrat) hoặc ở dạng không solvat. Bất kỳ dạng nào nêu trên đều bao gồm trong phạm vi các hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) cũng bao gồm trong phạm vi hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế.

Tiền chất của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế đề cập đến hợp chất mà có thể được chuyển đổi thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế nhờ phản ứng với enzym, axit trong dạ dày, hoặc tương tự, dưới điều kiện sinh lý học *in vivo*, i.e., hợp chất mà có thể được chuyển đổi thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế nhờ quá trình oxy hoá do enzym, quá trình khử, thủy phân, hoặc tương tự; hoặc hợp chất mà có thể được chuyển đổi thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế nhờ quá trình thủy phân với axit trong dạ dày hoặc tương tự. Hơn nữa, tiền chất của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể là hợp chất mà có thể được chuyển đổi thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế dưới điều kiện sinh lý hóa, như các hợp chất được mô tả trong "Iyakuhin no Kaihatsu [Development của Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, xuất bản năm 1990 bởi Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

Muối của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ muối thông thường được sử dụng trong ngành hóa hữu cơ. Ví dụ về muối đó bao gồm muối cộng bazơ với nhóm carboxyl nếu hợp chất có chứa nhóm carboxyl, và muối cộng axit với amino hoặc nhóm dị vòng cơ bản nếu hợp chất có chứa amino hoặc nhóm dị vòng cơ bản.

Ví dụ về muối cộng bazơ bao gồm muối kim loại alkali như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ alkalin như muối canxi và muối magie; muối amoni; và muối amin hữu cơ như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dicyclohexylamin, muối etanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat,

phosphat, và perchlorat; muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, ascorbat, và trifloroaxetat; và sulfonat như metansulfonat, isetionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế RET tốt hơn và hữu ích làm thuốc chống khối u. Thuốc chống khối u tốt hơn là thuốc chống khối u để điều trị khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có khả năng chọn lọc RET tuyệt vời và gây ra ít tác dụng phụ do ức chế các kinaza khác.

Trong bản mô tả này, “RET” nghĩa là kinaza tyrosin được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp, và bao gồm RET ở người và RET ở động vật có vú không phải người, tốt hơn là RET ở người. Hơn nữa, thuật ngữ “RET” bao gồm chất tạo chất đồng phân.

Hơn thế nữa, do hoạt tính ức chế RET cao, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế là hữu ích làm chế phẩm được dụng phòng và điều trị các bệnh liên quan đến RET. Ví dụ về “bệnh liên quan đến RET” bao gồm các bệnh mà tỷ lệ mắc mới hàng năm có thể giảm, và triệu chứng của nó có thể yếu đi, thuyên giảm, và/hoặc điều trị hoàn toàn bằng cách xóa, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng của RET. “Bệnh liên quan đến RET” tốt hơn là các bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế RET. Ví dụ về các bệnh đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh liên quan đến khối u ác tính, v.v.. Ví dụ về khối u ác tính bao gồm khối u có tăng cường hoạt tính của RET. Khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET dùng để chỉ khối u ác tính có tăng cường hoạt tính của RET do sự chuyển vị, đột biến (bao gồm đột biến điểm và đột biến ngưng tụ gen), và sự biểu hiện quá mức của gen RET (là trạng thái trong đó số lượng bản sao của gen RET tăng, sự truyền RNA của RET biểu hiện quá mức, số lượng protein RET tăng, và protein RET được kích hoạt liên tục).

Loại khối u ác tính được điều trị bởi hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế không bị giới hạn. Ví dụ về khối u ác tính bao gồm các bệnh ung thư biểu mô (bệnh ung thư hệ hô hấp, bệnh ung thư hệ tiêu hóa, bệnh ung thư hệ sinh sản, bệnh ung thư hệ bài tiết, v.v.), saccôm, các khối u của mô hematopoietic, các khối u hệ thần kinh trung ương, và các khối u hệ thần kinh ngoại biên.

Ví dụ cụ thể về các loại ung thư bao gồm ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư phổi, ung thư đường mật (ung thư túi mật, ung thư tuyến tụy ...), ung thư tuyến tụy, ung thư ruột kết (ung thư đại tràng, ung thư trực tràng vv (ung thư phổi, ung thư tế bào phổi nhỏ, u trung biểu mô, vv), ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, vv), ung thư thận, ung thư niệu quản thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, ung thư bạch cầu, ung thư biểu mô ác tính, u đa tuyến, viêm xương sụn, sarcoma mô mềm, ung thư da, u não, u tuyến thượng thận, u nguyên bào máu, và tương tự.

Bệnh ung thư đích tốt hơn là ung thư phổi (ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô, v.v..), ung thư đại trực tràng (ung thư kết tràng, ung thư

trực tràng, v.v.), ung thư tuyến giáp, ung thư vú, khối u não, và bệnh bạch cầu; tốt hơn nữa là ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư tuyến giáp; và tốt hơn nữa là ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư tuyến giáp có tăng cường hoạt tính của RET. Ý nghĩa của cụm từ “có tăng cường hoạt tính của RET” như được định nghĩa bên trên.

Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm phòng hoặc điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế RET. Dược phẩm này tốt hơn là thuốc chống khối u. Khi hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế được dùng làm dược phẩm, chất mang dược dụng có thể được thêm vào khi cần thiết, do đó tạo ra dạng liều thích hợp cho mục đích phòng và điều trị bệnh. Ví dụ về dạng liều bao gồm chế phẩm dùng đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, dạng kem, miếng dán, và tương tự. Những dạng liều này có thể được tạo ra bằng phương pháp truyền thống đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Về chất mang dược dụng, các loại chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thông thường được sử dụng làm chất điều chế có thể được bổ sung dưới dạng tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, hoặc chất bao phim trong chế phẩm dạng rắn; hoặc dưới dạng dung môi, chất ổn định, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm/chất điều chỉnh độ pH, hoặc chất làm dịu trong chế phẩm dạng lỏng. Hơn thế nữa, các chất phụ gia bào chế dược dụng, như chất khử trùng, chất chống ôxi hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và chất ổn định, cũng có thể được sử dụng, nếu cần thiết.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh thể xenluloza, canxi silicat, và tương tự.

Ví dụ về chất liên kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, bột kẹo, hypromenloza, và tương tự.

Ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột natri glycolat, canxi carmenloza, natri croscarmenloza, crospovidon, hydroxypropyl xenluloza được thay thế thấp, tinh bột đóng keo sơ bộ một phần, và tương tự.

Ví dụ về chất bôi trơn bao gồm bột tan, magnesium stearat, este của axit béo sucroza, axit stearic, natri stearyl fumarat, và tương tự.

Ví dụ về chất tráng ngoài bao gồm etyl xenluloza, aminoalkyl methacrylat copolyme RS, hypromelloza, sucroza, và tương tự.

Ví dụ về dung môi bao gồm nước, propylen glycol, muối sinh lý, và tương tự.

Ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, etanol, α -cyclodextrin, macrogol 400, polysorbat 80, và tương tự.

Ví dụ về chất dùng phản ứng gồm carrageenan, natri xenluloza/carmelloza dạng tinh thể, dầu thầu dầu polyoxyetylen được hydro hóa, và tương tự.

Ví dụ về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerin, kali clorua, và tương tự.

Ví dụ về chất đệm/chất điều chỉnh độ pH bao gồm natri xitrat, axit hydrochloric, axit lactic, axit phosphoric, natri dihydro phosphat, và tương tự.

Ví dụ về tác nhân làm mềm bao gồm procain hydroclorua, lidocain, và tương tự.

Ví dụ về chất khử trùng bao gồm etyl parahydroxybenzoat, crezol, benzalkonium clorua, và tương tự.

Ví dụ về chất chống ôxi hóa bao gồm natri sulfit, axit ascobic, vitamin E tự nhiên, và tương tự.

Ví dụ về chất tạo màu bao gồm titan oxit, sắt setquioxit, Food Blue No. 1, đồng clorophyl, và tương tự.

Ví dụ về chất làm ngọt bao gồm aspartam, sacarin, sucraloza, l-menthol, vị bạc hà, và tương tự.

Ví dụ về chất ổn định bao gồm natri pyrosulfit, dinatri edetat, axit erythorbic, magiê oxit, dibutylhydroxytoluen, và tương tự.

Khi điều chế thuốc dạng rắn để sử dụng theo đường miệng, tá dược, tùy ý cùng với tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất tạo ngọt và tương tự, có thể được thêm vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp thu được có thể được tạo ra trong viên nén, viên nén bao phim, hạt, bột, viên nang, v.v., theo phương pháp thông thường.

Khi điều chế thuốc dung để tiêm, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, chất gây mê cục bộ, và tương tự có thể được thêm vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp thu được có thể được dung để tiêm dưới da, trong cơ, và tiêm vào tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế được tổng hợp trong mỗi dạng đơn vị liều dùng phụ thuộc vào điều kiện của bệnh nhân sử dụng hợp chất, dạng liều dùng, v.v.. Nhìn chung, trong trường hợp chế phẩm dùng đường miệng, tiêm, và thuốc đạn, thì hàm lượng của hợp chất theo sáng chế tốt hơn là, lần lượt là, 0,05 đến 1000 mg, 0,01 đến 500 mg, và 1 đến 1000 mg, cho mỗi dạng liều dùng đơn vị.

Liều lượng thuốc dùng hàng ngày theo dạng liều này phụ thuộc vào điều kiện, trọng lượng cơ thể, tuổi tác, giới tính, v.v., của bệnh nhân, và không thể tổng quát hóa được. Ví dụ, liều lượng dùng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế cho người lớn (trọng lượng cơ thể là 50 kg) nhìn chung có thể là 0,05 đến 5000 mg, và tốt hơn là 0,1 đến 1000 mg; và tốt hơn là sử dụng theo một liều, hoặc hai đến ba liều chia nhỏ mỗi ngày.

Theo sáng chế, ví dụ về động vật có vú mà hợp chất (I) hoặc muối của nó sử dụng bao gồm con người, khỉ, chuột, chuột nhắt, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, cừu, và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây sáng chế được mô tả một cách chi tiết có viện dẫn đến các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ.

Các chất phản ứng có sẵn trên thị trường được sử dụng trong các ví dụ, trừ

khi có chỉ dẫn cụ thể khác. Đối với sắc ký cột silica gel, cột dưới đây được sử dụng: Purif-Pack (nhãn hiệu đã được đăng ký) SI do Moritex Corp. sản xuất, cột silica đã đóng gói do Biotage KP-Sil (nhãn hiệu đã được đăng ký) sản xuất, cột silica đã đóng gói do Biotage HP-Sphere (nhãn hiệu đã được đăng ký) sản xuất, hoặc cột silica đã đóng gói do Biotage HP-Sil (nhãn hiệu đã được đăng ký) sản xuất. Đối với sắc ký cột silica gel cơ bản, Purif-Pack (nhãn hiệu đã được đăng ký) NH do Moritex Corp. sản xuất hoặc cột đóng gói sẵn KP-NH (nhãn hiệu đã được đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng. Đối với phép sắc ký lớp mỏng sơ bộ, Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 do Merck sản xuất hoặc tấm Silica Gel 60F254 NH₂ do Wako sản xuất được sử dụng. Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng quang phổ kế loại AL400 (400 MHz; do JEOL sản xuất), Mercury 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất), hoặc quang phổ kế loại Inova 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất) có gắn đầu dò OMNMR (Protasis). Quá trình đo được thực hiện bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất chuẩn nội khi tetrametylsilan được chứa trong dung môi bị đơteri hóa; nếu không thì, dung môi NMR được dùng làm chất chuẩn nội. Tất cả các giá trị δ được thể hiện dưới dạng ppm. Phản ứng vi ba được thực hiện bằng cách sử dụng bộ khởi tạo do Biotage sản xuất.

Phổ LCMS được đo bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký lỏng Acquity SQD (quadrupole) do Waters Corporation sản xuất với các điều kiện sau.

Cột: Acquity UPLC (nhãn hiệu) BEH C18, 2,1 x 50mm, 1,7 μ m (do Waters Corporation sản xuất)

Sự phát hiện MS: ESI dương

Sự phát hiện UV: 254 và 210 nm

Tỉ lệ dòng chảy cột: 0,5 mL/phút

Pha di động: Nước/axetonitril (axit fomic 0,1%)

Cột tiêm: gradient 1 μ l

Thời gian(phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	STOP	

Quá trình tinh chế HPLC pha đảo sơ bộ được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống tách sơ bộ từ Gilson, Inc.

Cột: CombiPrep Pro C18, đường kính 50 X 30mML., S-5 μ m (do YMC sản xuất)

Sự phát hiện UV: 254nm

Tỉ lệ dòng chảy cột: 40 mL/phút

Pha di động: Nước/axetonitril (axit fomic 0,1%)

Cột tiêm: 0,1 đến 1mL

Dưới đây là các từ viết tắt được sử dụng và ý nghĩa của mỗi từ.

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: vạch đôi kép

dt: vạch ba kép

td: bộ ba hai vạch

tt: bộ ba ba vạch

ddd: bộ đôi của các bộ đôi hai vạch

ddt: bộ đôi của các bộ đôi ba vạch

dtd: bộ đôi của các bộ ba hai vạch

tdd: bộ ba của các bộ đôi hai vạch

m: đa vạch

br: rộng

brs: vạch đơn rộng

CDI: carbonyldiimidazol

DMSO- d_6 : dimetyl sulfoxit bị đơteri hóa

$CDCl_3$: cloform bị đơteri hóa

CD_3OD : metanol

THF: tetrahydrofuran

DMF: *N,N*-dimetylformamit

DMA: *N,N*-dimetylxetamit

NMP: 1-metyl-2-pyrolidinon

DMSO: dimetyl sulfoxit

HATU: (dimetylamino)-*N,N*-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metan iminium hexaflophosphat

DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DIPEA: diisopropyletylamin

DME: 1,2-dimethoxyetan

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp 1-xyclopentyl-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù chứa 3,0g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Công bố quốc tế số WO2007/126841, 3,4g

iodoxyclopentan, và 4,8g kali cacbonat trong 30ml DMF được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, 200ml nước được thêm vào, sau đó lọc chất rắn được tạo ra. Chất rắn này được rửa bằng nước và sấy khô, từ đó thu được 3,7g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 330,1.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

21g 1-xyclopentyl-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 1, 42ml 2-diethylaminoetanol, và 2,24g $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 120ml NMP, và bên trong hệ thống được thay thế bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và 50ml metanol được thêm vào hỗn hợp. Thêm vào đó 19ml dung dịch nước natri hydroxit 5N và khuấy trong 30 phút. Sau khi thêm nước, lớp nước được rửa bằng etyl axetat, và lớp nước đã được rửa được điều chỉnh để đạt độ pH là 3. Chất rắn kết tủa được thu gom lại bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô, từ đó thu được 9,8g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 248,3.

Ví dụ tham khảo 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp 1-(4,4-dimetylxclohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Thêm 6,08ml diisopropyl azodicarboxylat vào dung dịch chứa 4g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, 5,89g 4,4-dimetylxclohexanol, và 8,0g triphenylphosphin trong 30ml của THF ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy qua đêm. Sau khi cô đặc, phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel (hexan $\rightarrow$ hexan/etyl axetat = 1/1), từ đó thu được 3,9g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 373,1.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

3,14 g 1-(4,4-dimetylxclohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 1, 5,61ml 2-diethylaminoetanol, và 297 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 15ml của NMP, và bên trong hệ thống được thay thế bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và 15ml của metanol được thêm vào hỗn hợp. 6,9ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được thêm vào đó và khuấy trong 30 phút. Sau khi thêm nước, lớp nước được rửa bằng etyl axetat, và lớp nước này được điều chỉnh bằng axit hydrochloric để đạt được độ pH là 3. Chất rắn kết tủa được thu gom lại bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô, từ đó thu được 2,2g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 290,3.

Ví dụ tham khảo 3: Tổng hợp axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic acid

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

3,33g triethylamin và 1,35g phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen-paladium(II) diclorua-diclometan được thêm vào huyền phù chứa 4,45g 3-bromo-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trong 45ml metanol. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường cacbon monoxit trong nồi chưng áp ở 0,5 MPa và ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được hòa tan trong cloform, rửa bằng nước, và làm khô qua natri sulfat khan. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô đặc. Chất cặn thu được được lọc bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat), và chất rắn thu được được tạo huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat. Sau khi lọc, làm khô chất rắn ở 70°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 2,37g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 250,1.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

2,23g metyl 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat thu được trong bước 1 của ví dụ tham khảo 3 được tạo huyền phù trong 33ml metanol, và 3,58ml dung dịch nước natri hydroxit 5M được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được gia nhiệt dưới hồi lưu đồng thời khuấy trong 30 phút. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit hydrocloric 5M và được pha loãng bằng nước để thu được chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được làm khô ở 60°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 2,05g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 236,3.

Ví dụ tham khảo 4: Tổng hợp axit 4-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp 1-(4,4-difloxylohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Thêm 1,6ml diisopropyl azodicarboxylat vào dung dịch chứa 1,6g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, 1,0g 4,4-difloxylohexanol, và 2,1g triphenylphosphin trong 50ml THF ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy qua đêm. Sau khi cô đặc, hỗn hợp được tạo huyền phù và rửa bằng metanol và lọc. Chất rắn thu được được làm khô ở 60°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 1,5g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 380,2.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

Dung dịch hỗn hợp chứa 1,5g 1-(4,4-difloxylohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 1 của ví dụ tham khảo 4, 330mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen-paladium(II) diclorua-diclometan, và 3ml *N,N*-diisopropyletylamin trong 30ml của metanol được khuấy trong môi trường cacbon monoxit

trong trong nồi chung áp ở 0,45 MPa và ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat). Sau khi cô đặc, sản phẩm thô thu được được tinh chế lại bằng phép sắc ký silica gel cơ bản (hexan-ethyl axetat), và chất rắn thu được được tạo huyền phù và rửa bằng hexan-ethyl axetat, sau đó tinh chế và làm khô trong áp suất giảm, từ đó thu được 650mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 312,1.

Bước 3: Tổng hợp axit 4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Theo quá trình tổng hợp trong bước 2 ở ví dụ tham khảo 3, sử dụng 653 mg methyl-4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat thu được trong bước 2 ở trên, thay vì methyl 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat được sử dụng trong bước 2 ở ví dụ tham khảo 3, thu được 605 mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 298,1.

Ví dụ tham khảo 5: Tổng hợp tert-butyl 5-amino-3-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat

Hòa tan 75g 5-methyl-1H-pyrazol-3-amin trong 800ml diclometan, và thêm 750ml dung dịch nước NaOH 5N vào hỗn hợp. Thêm 184,5g di-tert-butyl dicarbonate vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Thêm nước vào dung dịch, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magiê sulfat khan. Dung dịch hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm, và rửa sạch chất rắn thu được bằng hexan, từ đó thu được 68g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 198,1

NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1,51(s,9H), 1,98(s,3H), 5,13(s,1H), 6,23(s,2H).

Ví dụ tham khảo 6: Tổng hợp axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp 4-clo-5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

Thêm 5,79ml DIAD vào dung dịch chứa 4,0g 4-clo-5-iodo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin, 2,58g propan-2-ol, và 7,51g triphenylphosphin trong 30ml tetrahydrofuran. Khuấy dung dịch phản ứng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và chất cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan $\rightarrow$ hexan/ethyl axetat = 1/1), từ đó thu được 4,0g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 322,0.

Bước 2: Tổng hợp 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Thêm 30ml 1,2-dimethoxyetan và 30ml amoniac nước 28% vào 3g 4-clo-5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin thu được trong bước 1 ở trên, và khuấy hỗn hợp trong ống chịu áp suất không gỉ ở 115°C trong 18 giờ. Thêm 300ml nước vào dung dịch phẩm

ứng, và rửa sạch chất rắn thu được bằng nước, từ đó thu được 2,0g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 303,1.

Bước 3: Tổng hợp axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

Hòa tan 3,8g 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 2 ở trên, 8,3ml 2-diethylamino etanol, và 0,44g $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ trong 10ml NMP, và bên trong hệ thống được thay thế bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và 7ml metanol được thêm vào hỗn hợp. Sau đó thêm 3,5ml dung dịch nước natri hydroxit 5N vào hỗn hợp và khuấy trong 30 phút. Sau khi thêm nước, lớp nước được rửa bằng etyl axetat và được điều chỉnh bằng axit hydrochloric để đạt được độ pH là 3, tiếp đó lọc chất rắn kết tủa. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được làm khô, từ đó thu được 0,670g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 221,2.

Ví dụ tham khảo 7: Tổng hợp axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch hỗn hợp gồm 29,3g 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)acetaldehyde, 13,4g tert-butylamin, và 29,7g *N,N*-diisopropyletylamin trong 200ml etanol được khuấy đồng thời gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Chất cặn được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và sau đó cho vào dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Chất cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel, từ đó thu được 21,5g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 210,0.

Bước 2: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Thêm 46,7g *N*-iodosucinimit vào dung dịch chứa 36g 7-(tert-butyl)-4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin thu được trong bước 1 trong 360ml DMF, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước 3 lần, sau đó rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Chất rắn thu được được tạo huyền phù vaf được rửa bằng hexan-etyl axetat, được lọc, sau đó làm khô trong áp suất giảm, từ đó thu được 45,5g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 335,9.

Bước 3: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù chứa 52g 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin thu được trong bước 2 trong 180ml THF và 180ml amoniac nước 28% được khuấy ở 120°C trong

14 giờ trong nồi chưng áp. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước để thu được chất rắn kết tủa bằng cách lọc, sau đó làm khô ở 60°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 52g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 317,3.

Bước 4: Tổng hợp methyl 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Huyền phù chứa 15g 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 3, 1,94g phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen-paladium(II) diclorua- diclometan, và 13,2ml triethylamin trong 150ml metanol được khuấy trong môi trường cacbon monoxit trong nồi chưng áp ở 100°C và 0,45 MPa trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng phép sắc ký silica gel(hexan-ethyl axetat). Chất rắn thu được được tạo huyền phù và được rửa bằng hexan-ethyl axetat, được lọc, và làm khô trong áp suất giảm, từ đó thu được 9,70g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu đỏ đen.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 249,3.

Bước 5: Axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic Ƴ

Thêm 23,4ml dung dịch nước natri hydroxit 5M vào huyền phù chứa 9,70g methyl 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 4 trong 97ml metanol. Hỗn hợp được khuấy đồng thời gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước axit hydrocloric 5M để làm kết tủa chất rắn màu nâu. Sau khi được làm loãng bằng nước, chất rắn được lọc và làm khô ở 60°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 8,0g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 235,2.

Ví dụ tham khảo 8: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-ol

Hòa tan 1g 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)axetaldehyde trong 20ml THF, và bình phản ứng được làm nguội đến -78°C. Từ từ thêm từng giọt 4,36ml dung dịch methylmagiê bromua diethyl ête (3 mol/L) vào. Ở cùng nhiệt độ đó, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và dung dịch amoni clorua nước bão hòa được từ từ thêm vào để chấm dứt phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và được đặt vào phễu tách, sau đó tách hỗn hợp bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và sau đó được làm khô bằng natri sulfate để loại bỏ dung môi. Phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel cơ bản (hexan/ethyl axetat = 1/0 → 3/1), từ đó thu được 446 mg hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 207,0.

Bước 2: Tổng hợp 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-one

Hòa tan 246 mg 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-ol thu được trong bước 1 trong 2,5ml diclometan, và thêm 1,0g chất phản ứng Dess-Martin vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở

nhệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch nước natri thiosulfat 10% và natri bicarbonat nước bão hòa vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy thêm trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cloform, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó thêm natri sulfat vào để làm khô hỗn hợp. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(hexan/ethyl axetat = 1/0 → 3/1), từ đó thu được 198 mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 205,0.

Bước 3: Tổng hợp 1-(4-(tert-butylamino)-6-clopyrimidin-5-yl)propan-2-one

Hòa tan 198 mg 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-one thu được trong bước 2, 122 μ L tert-butylamin, và 252 μ L diisopropyletylamin trong 2ml của etanol, và khuấy dung dịch ở 90°C qua đêm.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô đặc, phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(hexan/ethyl axetat = 1/0 → 3/1), từ đó thu được 64 mg hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 242,1.

Bước 4: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

Hòa tan 64 mg 1-(4-(tert-butylamino)-6-clopyrimidin-5-yl)propan-2-one thu được trong bước 3 và 42 μ L axit axetic trong 5,5ml etanol, và dung dịch được phản ứng trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(hexan/ethyl axetat = 1/0 → 4/1), từ đó thu được 54 mg hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 224,1.

Bước 5: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

Hòa tan 7-(tert-butyl)-4-clo-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin thu được trong bước 4 trong 1,5ml DMF. Thêm 64 mg *N*-iodosucinimit vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm dung dịch natri thiosulfat nước 10% vào dung dịch phản ứng để chấm dứt phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfate, sau đó loại bỏ dung môi. Phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(hexan/ethyl axetat = 1/0 → 4/1), từ đó thu được 69 mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 349,9.

Step 6: 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Cho 60 mg 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin thu được trong bước 5 phản ứng với 600 μ L DME và 600 μ L amoniac nước trong ống chịu áp suất ở 115°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội bằng không khí, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Lọc và làm khô chất rắn màu trắng thu được, từ đó thu được 45 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Đặc tính vật lý: $m/z[M+H]^+$ 331,0.

Ví dụ 1: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Hòa tan 30mg 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic axit thu được trong bước 2 của ví dụ tham khảo 1, 16mg 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, và 55mg HATU trong 1ml của DMF, và thêm 62 μ L diisopropyletylamin vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và thêm nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và được làm khô bằng magie sulfat khan, sau đó cô đặc dung dịch hữu cơ trong áp suất giảm. Phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(cloform $\rightarrow$ cloform/metanol = 10/1), từ đó thu được 29mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (55%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 3: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (76%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 4: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 5: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-phenyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (77%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 6: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (63%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 7: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (68%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 8: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(3-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-propyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (70%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 9: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 10: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 5-isopropyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (89%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 11: Tổng hợp 4-amino-1-xyclobutyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng bromoxyclobutan thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 12: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (1-metylxyclopropyl)metyl metansulfonate thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-7-((1-metylxyclopropyl)metyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-5-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-7-((1-metylxyclopropyl)metyl)-7H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (38%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 13: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2,2,2-trifloethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng 2,2,2-trifloethyl metansulfonat thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(2,2,2-trifloethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(2,2,2-trifloethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 14: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng 3-bromo-1,1,1-triflopropane thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 15: Tổng hợp 4-amino-1-(sec-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng 2-bromobutan thay vì axit iodoxyclopentan, thu được 4-amino-7-(sec-butyl)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-7-(sec-butyl)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (62%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 16: Tổng hợp 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (bromometyl)xyclobutan thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (63%).

Ví dụ 17: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (bromometyl)xyclobutan thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng 5-bromo-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, và sử dụng axit 4-amino-1-(xyclobutylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (42%).

Ví dụ 18: Tổng hợp 4-amino-1-(xyclopropylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (bromometyl)xyclopropan thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (71%).

Ví dụ 19: Tổng hợp 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (bromometyl)cyclopentane thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (53%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 20: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng (bromometyl)cyclopentane thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng 5-bromo-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, và sử dụng axit 4-amino-1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (61%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 21: Tổng hợp 4-amino-1-isopropyl-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng 2-bromopropane thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, và sử dụng axit 4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (22%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 22: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng 2-bromopropane thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng 5-bromo-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, và sử dụng axit 4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 23: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng [(1S,2R)-2-metylxclohexyl]metansulfonate thay vì iodocyclopentan, thu được axit 4-amino-1-((1R, 2R)-2-metylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-((1R, 2R)-2-metylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (35%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 24: Tổng hợp 4-amino-1-(4,4-dimetylxclohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Hòa tan 35mg 4-amino-1-(4,4-dimetylxclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic axit thu được trong bước 2 trong ví dụ tham khảo 2, 14mg 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, và 55mg HATU trong 1ml DMF, và thêm 63μL diisopropyletylamin vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, thêm nước vào dung dịch phản ứng, sau đó được chiết bằng cloform. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô qua magie sulfat khan, sau đó cô đặc dung dịch hữu cơ trong áp suất giảm. Phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(cloform -> cloform/metanol = 10/1), từ đó thu được 27mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 25: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng 5-bromo-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (53%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 26: Tổng hợp 4-amino-1-(3,3-dimethylxyclobutyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng 3,3-dimethylxyclobutanol thay vì 4,4-dimethylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-(3,3-dimethylxyclobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-(3,3-dimethylxyclobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (47%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 27: Tổng hợp 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng bixyclo[2.2.1]heptan-2-ol thay vì 4,4-dimethylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptane)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptane)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (57%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 28: Tổng hợp 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng bixyclo[2.2.1]heptan-2-ol thay vì 4,4-dimethylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptane)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-(bixyclo[2.2.1]heptane)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (61%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 29: Tổng hợp 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng adamantan-2-ol thay vì 4,4-dimethylxyclohexanol, thu được axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-

N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 30: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-((2S,3R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng (2S,3S)-2,6,6-trimetylnorpinan-3-ol thay vì 4,4-dimetylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-((2S,3R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-((2S,3R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (61%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 31: Tổng hợp 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng 1,3-diflopropan-2-ol thay vì 4,4-dimetylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic axit thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (65%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 32: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng xyclohexanol thay vì 4,4-dimetylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic và sử dụng 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (23%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 33: Tổng hợp 4-amino-1-xyclohexyl-N-(5-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 2, sử dụng xyclohexanol thay vì 4,4-dimetylxyclohexanol, thu được axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-

(4,4-dimethylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 5-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (41%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 34: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Thêm 429mg HATU vào dung dịch huyền phù chứa 177mg axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được trong bước 2 của ví dụ tham khảo 3, 109mg 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, và 0,393ml *N,N*-diisopropyletylamin trong 4ml DMF, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm 100 μ l dung dịch nước natri hydroxit 5M vào dung dịch phản ứng, và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước axit hydrochloric 5M. Sau khi được chiết bằng cloform, phần chiết được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Chất cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa bằng metanol, được lọc, và làm khô ở 60°C trong áp suất giảm, từ đó thu được 97mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 35: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 34, sử dụng 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (25%) dưới dạng chất rắn hơi nâu nhạt.

Ví dụ 36: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 34, sử dụng 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (72%) dưới dạng chất rắn hơi nâu nhạt.

Ví dụ 37: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 34, sử dụng 3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (32%) dưới dạng chất rắn hơi nâu nhạt.

Ví dụ 38: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyano-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 34, sử dụng 5-amino-1H-pyrazol-3-carbonitrile thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (22%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 39: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 34, sử dụng 3-ethyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục (55%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 40: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 34, sử dụng 3-isopropyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục (81%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 41: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 34, sử dụng 3-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 42: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(5-xyclobutyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 34, sử dụng 3-xyclobutyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục (33%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 43: Tổng hợp 4-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 34, sử dụng axit 4-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được trong bước 3 của ví dụ tham khảo 4 thay vì axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ 34, thu được hợp chất nêu ở đề mục (21%) dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 44: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 34, sử dụng axit 4-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được trong bước 3 của ví dụ tham khảo 4 thay vì axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ 34, và sử dụng 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (33%) dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 45: Tổng hợp 4-amino-7-isopropyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Hòa tan 121mg 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 2 của ví dụ tham khảo 6, 197mg tert-butyl 5-amino-3-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 5, và 120µL 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene trong 2ml DMA. Thêm 33mg 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-

diclometan vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường khí cacbon monoxit ở 110°C trong 4 giờ. Chất cần thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel(hexan/etyl axetat = 1/1 → etyl axetat/metanol = 10/1), từ đó thu được 52mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 46: Tổng hợp 4-amino-7-(1-flopropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1-flopropan-2-ol thay vì propan-2-ol, thu được 7-(1-flopropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 45, sử dụng 7-(1-flopropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (90%).

Ví dụ 47: Tổng hợp 4-amino-7-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 6, sử dụng 4,4-dimetylxcyclohexanol thay vì propan-2-ol, thu được 7-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng. Theo quá trình ở ví dụ 45, sử dụng 7-(4,4-dimetylxcyclohexyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (31%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 48: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Dung dịch chứa 6,0g 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 3 của ví dụ tham khảo 7, 7,48g tert-butyl 5-amino-3-metyl-pyrazol-1-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 5, 5,67ml của 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene, và 1,55g phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen-paladium(II) diclorua-diclometan trong 200ml DMA được khuấy trong môi trường cacbon monoxit ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc và sau đó tinh chế bằng phép sắc ký silica gel(hexan-etyl axetat-metanol), sau đó tinh chế bằng phép sắc ký silica gel cơ bản, từ đó thu được 3,24g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 49: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì tert-butyl 5-amino-3-metyl-pyrazol-1-carboxylat sử dụng trong ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục (42%) dưới dạng chất rắn hơi nâu nhạt.

Ví dụ 50: Tổng hợp 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-flo-2-metylpropan-2-amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (70%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 51: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-metylxyclopropan amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 5-iodo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (37%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 52: Tổng hợp 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2-xyclopropylpropan-2-amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 53: Tổng hợp 4-amino-7-(1-methoxy-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2-methoxy-2-metylpropan-2-amin thay vì tert-butylamin, thu được 5-iodo-7-(1-methoxy-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(1-methoxy-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 54: Tổng hợp 4-amino-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-(flometyl)xyclopropan amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 55: Tổng hợp 4-amino-7-(1-(diflometyl)xylopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-(diflometyl)xylopropan amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(1-(diflometyl)xylopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(1-(diflometyl)xylopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (40%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 56: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2-(thiophen-2-yl)propan-2-amin thay vì tert-butylamin, thu được 5-iodo-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (70%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 57: Tổng hợp 4-amino-7-(3,3-difloxylopropyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 3,3-difloxylopropane amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(3,3-difloxylopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(3,3-difloxylopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 58: Tổng hợp 4-amino-7-(bixylo[1.1.1]pentan-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng bixylo[1.1.1]pentan-1-amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, thu được 7-(bixylo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(bixylo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (36%) được tạo ra dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 59: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxylopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-methylcyclopentane amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, 5-iodo-7-(1-methylcyclopentyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(1-methylcyclopentyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (20%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 60: Tổng hợp 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2-phenylpropan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2-phenylpropan-2-amin thay vì tert-butylamin, 5-iodo-7-(2-phenylpropan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tạo ra dưới dạng chất rắn màu vàng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(2-phenylpropan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (41%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 61: Tổng hợp 4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(2,3,3-trimethylbutan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2,3,3-trimethylbutan-2-amin thay vì tert-butylamin, 5-iodo-7-(2,3,3-trimethylbutan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 5-iodo-7-(2,3,3-trimethylbutan-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (60%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 62: Tổng hợp 4-amino-7-(2,3-dimethylbutan-2-yl)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2,3-dimethylbutane-2-amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, 7-(2,3-dimethylbutan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(2,3-dimethylbutan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (50%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 63: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

40mg axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 5 của ví dụ tham khảo 7 được tạo huyền phù trong 2ml DMF, và thêm 33mg 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, 89µL diisopropyletylamin, và 78mg HATU vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm 2ml dung dịch nước natri hydroxit (1 mol/L) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn

hợp phản ứng được phân chia thành ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và làm khô qua natri sulfate. Sau khi cô đặc, phần cặn được lọc bằng phép sắc ký silica gel(ethyl axetat/metanol = 1/0 -> 10/1), từ đó thu được 6,5mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 64: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(methoxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng 5-(methoxymetyl)-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (24%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 65: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 3 của ví dụ tham khảo 6 thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, hợp chất nêu ở đề mục (20%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 66: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin trong ví dụ 50 thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin, axit 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, hợp chất nêu ở đề mục (29%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 67: Tổng hợp 4-amino-N-(5-bromo-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 5-iodo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin trong ví dụ 51 thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin, axit 4-amino-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, hợp chất nêu ở đề mục (19%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 68: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclobutyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước từ 1 đến 5 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-metylxcyclobutan-amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, axit 4-amino-7-(metyl

xyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-(metyl xyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (15%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 69: Tổng hợp 4-amino-7-xyclobutyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước từ 1 đến 5 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng xyclobutan amin thay vì tert-butylamin, axit 4-amino-7-xyclobutyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-xyclobutyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (8%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 70: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước từ 1 đến 5 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 2-metylbutan-2-amin thay vì tert-butylamin, axit 4-amino-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (16%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 71: Tổng hợp 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước từ 1 đến 5 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng bixyclo[2.2.1]heptan-2-amin thay vì tert-butylamin, axit 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (8%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 72: Tổng hợp 4-amino-7-xyclopentyl-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp của bước 1 đến 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng xyclopentanol thay vì propan-2-ol, axit 4-amino-7-xyclopentyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng. Theo quá trình ở ví dụ 63, sử dụng axit 4-amino-7-xyclopentyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 4-amino-7-(tert-

butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic, và sử dụng 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin thay vì 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin, hợp chất nêu ở đề mục (15%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 73: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-6-metyl-N-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid

Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong bước 6 của ví dụ tham khảo 8 thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin để thực hiện phản ứng, hợp chất nêu ở đề mục (6,7%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 74: Tổng hợp 7-([1,1'-bi(cyclopropan)]-1-yl)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid

Theo quá trình tổng hợp của bước 1, 2, và 3 trong ví dụ tham khảo 7, sử dụng 1-xyclopropyl xyclopropan amin hydroclorua thay vì tert-butylamin, 7-([1,1'-bi(cyclopropan)]-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình ở ví dụ 48, sử dụng 7-([1,1'-bi(cyclopropan)]-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay vì 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, hợp chất nêu ở đề mục (59%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ 75: Tổng hợp 4-amino-6-clo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid

Bước 1: Tổng hợp methyl 4-amino-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

12,1g trietylamin và 2,25g phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladium(II) diclorua diclometan được thêm vào huyền phù chứa 18,85g 5-iodo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được dưới dạng chất trung gian trong ví dụ 51 trong 180ml metanol. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường cacbon monoxit trong nồi chung áp ở 0,5 MPa và 100°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, loại bỏ dung môi, và chất cặn được hòa tan trong 300ml cloform. 20g Celite được thêm vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, sau đó cô đặc. Chất cặn thu được được tinh chế bằng cột phép sắc ký silica gel (cloform/metanol = 100/1 → 20/1), và dung môi được loại bỏ. Chất rắn thu được được tạo huyền phù và rửa bằng etyl axetat, từ đó thu được 11,6g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp methyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Hòa tan 1,71g methyl 4-amino-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1 trong 17ml DMF, và thêm 1,39g N-closucinimit vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Thêm 80ml dung dịch nước natri

thiosulfat 10% và 120ml nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy đồng thời làm lạnh bằng đá trong 3 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng nước, từ đó thu được 1,13g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic acid

272mg metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 2 được hòa tan trong 2,7ml THF và 2,7ml metanol, và 1,45ml dung dịch nước liti hydroxit (4 mol/L) được thêm vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm 20ml nước và dung dịch nước axit hydrocloric 2N vào dung dịch phản ứng để axit hóa dung dịch, từ đó thu được chất kết tủa. Dung môi hữu cơ được loại bỏ, và chất cặn được khuấy đồng thời làm lạnh bằng đá trong 1 giờ, sau đó lọc, từ đó thu được 248mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 4: Tổng hợp 4-amino-6-clo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Thêm 2,5ml DMF vào 48mg axit 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 3, và 33mg 1-hydroxybenzotriazole và 38mg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimide hydroclorua cũng được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Thêm 106mg tert-butyl 5-amino-3-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được tổng hợp trong ví dụ tham khảo 5 vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C. Sau đó, thêm 0,45ml dung dịch liti hexametyldisilazit (1M THF) vào hỗn hợp, khuấy ở 0°C trong 30 phút. Thêm 5ml dung dịch nước natri hydroxit 1N vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia thành etyl axetat và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô qua natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung dịch tạo ra được cô đặc. Phần cặn được lọc bằng cột silica gel (etyl axetat/metanol = 1/0 - > 8/1), từ đó thu được 15mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 76: Tổng hợp 4-amino-6-bromo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-bromo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Hòa tan 2,3g metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1 của ví dụ 75 trong 47ml cloform, và thêm 3,3g N-bromosuccinimide vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được phân chia thành cloform và dung dịch nước natri thiosulfate 10%. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Sau khi lọc, chất lọc được cô đặc. Metanol và nước được thêm vào chất cặn để tạo ra huyền

phù, và metanol được loại bỏ. Chất cặn được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và chất rắn được thu gom lại bằng cách lọc, từ đó thu được 2,50g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-bromo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic acid

Theo quá trình ở bước 3 trong ví dụ 75, sử dụng 1,10g metyl 4-amino-6-bromo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1, hợp chất nêu ở đề mục (97%) được tạo ra.

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-6-bromo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 4 trong ví dụ 75, sử dụng 238mg axit 4-amino-6-bromo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 2, hợp chất nêu ở đề mục (26%) được tạo ra.

Ví dụ 77: Tổng hợp 4-amino-6-methoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Tổng hợp axit 4-amino-6-methoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

560mg metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 2 của ví dụ 75 được tạo huyền phù trong 10ml THF, và 121mg 4-dimetyl amino pyridin và 1,52g di-tert-butyl dicarbonate được thêm vào huyền phù và khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô đặc, và phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Natri sulfat khan được thêm vào, và hỗn hợp được lọc, và cô đặc. Thêm 10ml metanol vào chất lỏng, và 1ml natri methoxit (dung dịch metanol chứa khoảng 5 mol/L) được thêm vào hỗn hợp with stirring, sau đó khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được cô đặc, và chất cặn được phân chia thành cloform và amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Natri sulfat khan được thêm vào, và hỗn hợp được lọc và cô đặc. Thêm 1ml diclometan và 2ml trifloaxit axetic vào chất lỏng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi cô đặc, chất cặn được phân chia thành cloform và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Natri sulfat khan được thêm vào, và hỗn hợp được lọc và cô đặc. Chất cặn được hòa tan trong 20ml metanol, và 2,3ml dung dịch nước natri hydroxit (4 mol/L) được thêm vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 1 giờ, sau đó cũng khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, thêm 20ml nước và dung dịch nước axit hydrocloric 2N vào dung dịch phản ứng để axit hóa dung dịch, từ đó thu được chất kết tủa. Sau khi hữu cơ dung môi được loại bỏ, chất cặn được khuấy đồng thời làm lạnh bằng đá trong 1 giờ và được lọc, từ đó thu được 417mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-methoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 4 trong ví dụ 75, sử dụng 30mg axit 4-amino-6-methoxy-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 1, hợp chất nêu ở đề mục (36%) được tạo ra.

Ví dụ 78: Tổng hợp 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 4 trong ví dụ 75, sử dụng 30mg axit 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic mà đã được tổng hợp bằng cách sử dụng 7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được làm chất trung gian trong ví dụ 50 theo quá trình từ bước 1 đến 3 trong ví dụ 75, hợp chất nêu ở đề mục (16%) được tạo ra.

Ví dụ 79: Tổng hợp 4-amino-6-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Hòa tan 35mg 4-amino-6-bromo-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit thu được trong ví dụ 76 trong 1ml DMF. 1,7mg đồng iot, 87μL 2-metyl-3-butyn-1-ol, 31μL trietylamin, và 10mg tetrakis triphenylphosphin paladium được thêm vào hỗn hợp và khử khí, sau đó khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia thành cloform và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và được lọc, sau đó cô đặc. Phần cặn được lọc bằng cột silica gel (etyl axetat/metanol = 1/0 → 4/1), từ đó thu được 14mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 80: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 3-etynylpyridin thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (72%) được tạo ra.

Ví dụ 81: Tổng hợp 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 1-etynylcyclopentan-1-ol thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (18%) được tạo ra.

Ví dụ 82: Tổng hợp 4-amino-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 4-etynyl-1-metyl-1H-pyrazol thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (43%) được tạo ra.

Ví dụ 83: Tổng hợp 4-amino-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 5-etylnyl-1-metyl-1H-imidazol thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (57%) được tạo ra.

Ví dụ 84: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-(3-morpholino-1-propyn-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 4-(2-propyn-1-yl)morpholin thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (39%) được tạo ra.

Ví dụ 85: Tổng hợp 4-amino-6-(3-(1-hydroxyxcyclobutyl)-1-propyne)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 1-(2-propyn-1-yl)xcyclobutan-1-ol thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (58%) được tạo ra.

Ví dụ 86: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylnyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 4-etylnyltetrahydro-2H-pyran thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (56%) được tạo ra.

Ví dụ 87: Tổng hợp 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etylnyl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 3-etylnyl-1-metyl-pyrazol thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (28%) được tạo ra.

Ví dụ 88: Tổng hợp 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletylnyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở ví dụ 79, sử dụng 1-etylnylimidazo[1,2-b]pyridazine thay vì 2-metyl-3-butyn-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục (19%) được tạo ra.

Ví dụ 89: Tổng hợp 4-amino-6-ethoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Tổng hợp axit 4-amino-6-ethoxy-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

630mg metyl 4-amino-6-bromo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1 của ví dụ 76 được tạo huyền phù trong 10ml THF. Thêm 119mg 4-dimetyl amino pyridin và 1,27g di-tert-butyl dicarbonate vào dung dịch này with stirring, và khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô đặc, và được phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Natri sulfat khan được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được lọc và cô đặc. Thêm 15ml etanol vào chất lắng, và cũng thêm 2,28ml natri ethoxit (dung dịch etanol 28%) vào with stirring, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit hydrocloric 2N, và sau đó cô đặc. Chất cặn được phân chia thành cloform và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và natri sulfat khan được thêm vào hỗn hợp. Sau khi lọc, cô đặc dung dịch tạo ra. Thêm 3ml

diclometan và 6ml trifloaxit axetic vào chất lắng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau khi cô đặc, chất cặn được phân chia thành cloform và dung dịch nước natri bicarbonate bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và natri sulfat khan được thêm vào hỗn hợp, sau đó lọc và cô đặc. Chất cặn được hòa tan trong 20ml metanol, và 3,88ml dung dịch nước natri hydroxit (4 mol/L) được thêm vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, 50ml nước và dung dịch nước axit hydrocloric 2N được thêm vào dung dịch phản ứng để axit hóa dung dịch, từ đó thu được chất kết tủa. Dung môi hữu cơ được loại bỏ, và chất cặn được khuấy đồng thời làm lạnh bằng đá trong 1 giờ, sau đó lọc, từ đó thu được 432mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-ethoxy-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Thêm 1,2ml DMF vào 67mg axit 4-amino-6-ethoxy-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 1, và 41mg 1-hydroxybenzotriazole và 51mg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimit hydroclorua cũng được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 143mg tert-butyl 5-amino-3-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat tổng hợp trong ví dụ tham khảo 5 được thêm vào vào dung dịch phản ứng, và 0,60ml dung dịch natri tert-butoxit (2M THF) được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm 5ml dung dịch nước natri hydroxit 1N vào vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia thành etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần, và được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô qua natri sulfat khan, dung dịch tạo ra được lọc và cô đặc. Phần cặn được lọc bằng cột silica gel (etyl axetat/metanol = 1/0 → 5/1), từ đó thu được 33mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 90: Tổng hợp (R)-4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-6-clo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

351mg metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxcyclopropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 2 của ví dụ 75 được tạo huyền phù trong 6,3ml THF, và 76mg 4-dimetyl amino pyridin và 818mg di-tert-butyl dicarbonate được thêm vào đó with stirring. Sau đó dung dịch được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô đặc, và phần cặn được lọc bằng cột silica gel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 2/3), từ đó thu được 523mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp (R)-metyl 4-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(1-metylxcyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Thêm 86μL (R)-(-)-tetrahydrofurfuryl alcohol vào huyền phù chứa 35mg natri hydrit (60%) trong 1ml DMF được làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng

trong 30 phút. Dung dịch chứa 212mg methyl 4-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-6-clo-7-(1-methylxyclopropyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1 trong 1ml DMF được thêm vào dung dịch này, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia thành cloform và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Natri sulfat khan được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được lọc, và sau đó cô đặc. Phần cặn được lọc bằng cột silica gel (hexan/ethyl axetat = 4/1 → 2/3), từ đó thu được 141mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: Tổng hợp axit(R)-4-amino-7-(1-methylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

Thêm 1,5ml cloform và 2ml trifloaxit axetic vào 141mg (R)-methyl 4-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(1-methylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 2, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau khi cô đặc, 2ml metanol và 2ml tetrahydrofuran được thêm vào chất lắng, và 1,29ml dung dịch nước natri hydroxit (4 mol/L) được thêm vào đó, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, 10ml nước, và dung dịch nước axit hydrocloric 2N được thêm vào dung dịch phản ứng để axit hóa dung dịch, từ đó thu được chất kết tủa. Sau khi dung môi hữu cơ được loại bỏ, chất cặn được khuấy đồng thời làm lạnh bằng đá trong 1 giờ, sau đó lọc, từ đó thu được 52mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 4: Tổng hợp (R)-4-amino-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-methylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Theo quá trình ở bước 2 trong ví dụ 89, sử dụng 52mg axit (R)-4-amino-7-(1-methylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic thu được trong bước 1, hợp chất nêu ở đề mục (39%) được tạo ra.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-flo-1H-indazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng 4-flo-1H-indazol-3-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, hợp chất nêu ở đề mục (48%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ so sánh 2: Tổng hợp 4-amino-1-xyclobutyl-N-(4-methylthiazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng bromoxyclobutan thay vì iodocyclopentan, axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazol [3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 4-methylthiazol-2-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, hợp chất nêu ở đề mục (83%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ so sánh 3: Tổng hợp 4-amino-1-xyclobutyl-N-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Theo quá trình tổng hợp trong bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo 1, sử dụng bromoxyclobutan thay vì iodocyclopentan, axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-3-carboxylic được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Theo quá trình tổng hợp ở ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thay vì axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic, và sử dụng 4-metyl-1H-imidazol-2-amin thay vì 5-etyl-1H-pyrazol-3-amin, hợp chất nêu ở đề mục (58%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Ví dụ so sánh 4: Tổng hợp 1-(tert-butyl)-3-(p-tolyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Theo quá trình tổng hợp được mô tả trong Tetrahedron Letters, 52(44), 5761-5763; 2011, hợp chất nêu ở đề mục (30%) được tạo ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bảng 1 đến 14 thể hiện công thức và đặc tính vật lý của các hợp chất thu được trong các ví dụ và ví dụ so sánh.

Bảng 1

Hợp chất Số thứ tự	Công thức	Đặc điểm vật lý
1		$m/z [M+H]^+ = 342, 1$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 4H), 2,60 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 8,23 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,31 (brs, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).
2		$m/z [M+H]^+ = 379, 1$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68-1,71 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 4H), 5,21-5,28 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,91 (brs, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 10,70 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
3		$m/z [M+H]^+ = 379, 3$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68-1,71 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 4H), 5,23-5,26 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,11 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (brs, 1H), 10,61 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).
4		$m/z [M+H]^+ = 395, 2$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 4H), 5,21-5,29 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,50 (brs, 1H), 7,60 (brs, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,47 (brs, 1H), 10,69 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
5		$m/z [M+H]^+ = 389, 1$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68-1,71 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 4H), 5,23-5,27 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,12 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (brs, 1H), 10,63 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).
6		$m/z [M+H]^+ = 381, 2$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55-1,72 (m, 8H), 1,91-2,03 (m, 4H), 2,07-2,12 (m, 4H), 3,00-3,04 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).
7		$m/z [M+H]^+ = 353, 3$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,69-0,72 (m, 2H), 0,91-0,93 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 3H), 2,07-2,12 (m, 4H), 5,21-5,23 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 10,36 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

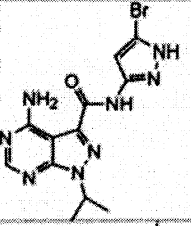
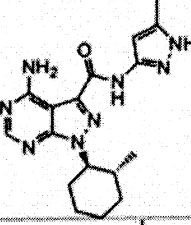
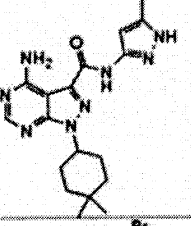
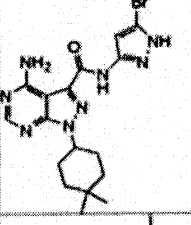
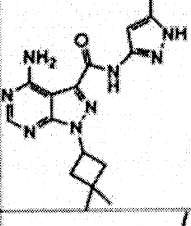
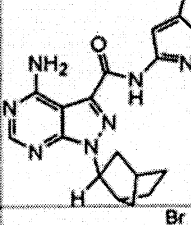
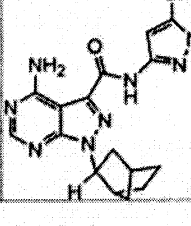
Bảng 2

8		m/z [M+H] ⁺ + 355, 4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,66-1,88 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 4H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).
9		m/z [M+H] ⁺ + 341, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64-1,71 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,04-5,26 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 10,49 (s, 1H).
10		m/z [M+H] ⁺ + 355, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 4H), 2,92-2,95 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).
11		m/z [M+H] ⁺ + 313, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84-1,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40-2,41 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,10 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (brs, 1H), 10,51 (brs, 1H), 12,29 (brs, 1H).
12		m/z [M+H] ⁺ + 327, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,32-0,35 (m, 2H), 0,76-0,78 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 8,13 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,52 (brs, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).
13		m/z [M+H] ⁺ + 341, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 3H), 5,29-5,36 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 8,33 (brs, 2H), 8,52 (brs, 1H), 10,32 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).
14		m/z [M+H] ⁺ + 355, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 3H), 3,05-3,16 (m, 2H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,47 (brs, 1H), 10,52 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).

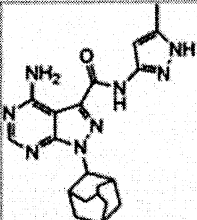
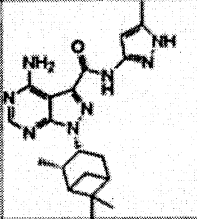
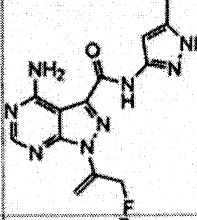
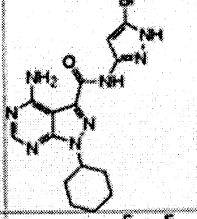
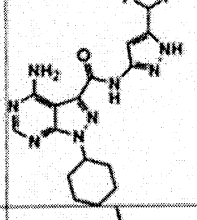
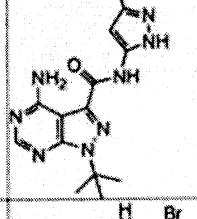
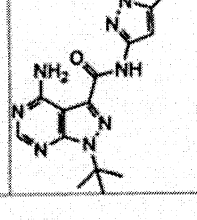
Bảng 3

15		m/z [M+H] ⁺ + 315, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,68 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,81-2,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 4,81-4,86 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (brs, 1H), 10,30 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).
16		m/z [M+H] ⁺ + 327, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,87 (m, 4H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,88-2,95 (m, 1H), 4,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (brs, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).
17		m/z [M+H] ⁺ + 392, 9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,87 (m, 4H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,89-2,93 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 8,22 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (brs, 1H), 11,45 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).
18		m/z [M+H] ⁺ + 313, 7 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,43-0,52 (m, 4H), 1,34-1,39 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 4,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 8,13 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).
19		m/z [M+H] ⁺ + 341, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,22-1,60 (m, 8H), 2,22 (s, 3H), 2,53-2,59 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,27 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).
20		m/z [M+H] ⁺ + 407, 7 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21-1,61 (m, 8H), 2,53-2,58 (m, 1H), 4,31-4,33 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (brs, 1H), 11,46 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).
21		m/z [M+H] ⁺ + 358, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 8,20 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,39 (s, 1H), 13,40 (s, 1H).

Bảng 4

22		m/z [M+H] ⁺ + 366,9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 5,07-5,12 (m, 1H), 6,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).
23		m/z [M+H] ⁺ + 355,4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15-1,47 (m, 4H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,82-1,84 (m, 3H), 1,20-2,08 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 4,31-4,37 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 8,11 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,34 (s, 1H), 12,27 (s, 1H).
24		m/z [M+H] ⁺ + 369,3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,39-1,52 (m, 4H), 1,72-1,75 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,52 (brs, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).
25		m/z [M+H] ⁺ + 435,1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,40-1,53 (m, 4H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 4,62-4,63 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,21 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).
26		m/z [M+H] ⁺ + 341,3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (s, 6H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 5,32-5,36 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (brs, 1H), 10,56 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).
27		m/z [M+H] ⁺ + 353,4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01-1,69 (m, 7H), 2,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,67 (brs, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).
28		m/z [M+H] ⁺ + 417,3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94-1,67 (m, 7H), 2,06 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,72 (brs, 1H), 5,80-5,12 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,01 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Bảng 5

29		m/z [M+H] ⁺ + 393, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57-1,60 (m, 2H), 1,77 (brs, 2H), 1,91-1,98 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,60 (brs, 2H), 4,87 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,54 (brs, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).
30		m/z [M+H] ⁺ + 395, 4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,449 (d, J = 7,6Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,6Hz, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,04-2,06 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,82-2,84 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 5,62-5,75 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 8,25 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 10,29 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).
31		m/z [M+H] ⁺ + 317, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3H), 5,59 (brs, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,42 (brs, 1H), 6,45 (brs, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,68 (brs, 1H), 10,81 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).
32		m/z [M+H] ⁺ + 407, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23-2,10 (m, 10H), 4,69-4,71 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,19 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,25 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
33		m/z [M+H] ⁺ + 377, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30-1,72 (m, 1H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,86-2,07 (m, 6H), 4,69-4,72 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40 (brs, 1H), 11,28 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).
34		m/z [M+H] ⁺ + 315, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,76 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 8,02 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,57 (brs, 1H), 10,25 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).
35		m/z [M+H] ⁺ + 380, 9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77 (s, 9H), 6,39 (s, 1H), 8,15 (brs, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,35 (brs, 1H), 11,00 (brs, 1H), 12,89 (brs, 1H).

Bảng 6

36		m/z [M+H] ⁺ 369, 4 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 (s, 9H), 6,68 (brs, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).
37		m/z [M+H] ⁺ 367, 1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,78 (s, 9H), 6,61-6,64 (m, 1H), 6,87-6,88 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,06 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H), 10,60 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
38		m/z [M+H] ⁺ 328, 2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75 (s, 9H), 6,91 (brs, 1H), 8,15 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 11,19 (brs, 1H), 13,85 (brs, 1H).
39		m/z [M+H] ⁺ 329, 3 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,74 (s, 9H), 2,59 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 10,30 (brs, 1H), 12,27 (brs, 1H).
40		m/z [M+H] ⁺ 343, 3 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,75 (s, 9H), 2,84-2,97 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 8,06 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,62 (brs, 1H), 10,29 (brs, 1H), 12,31 (brs, 1H).
41		m/z [M+H] ⁺ 341, 2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,67-0,72 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 2H), 1,76 (s, 9H), 1,84-1,91 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 8,05 (brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,59 (brs, 1H), 10,28 (brs, 1H), 12,34 (brs, 1H).
42		m/z [M+H] ⁺ 355, 1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (s, 9H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 12,31 (br s, 1H).

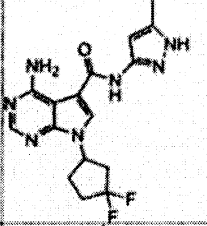
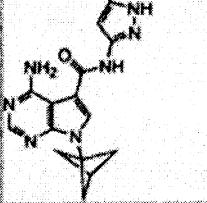
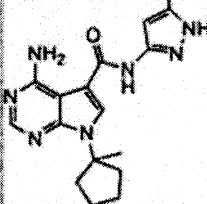
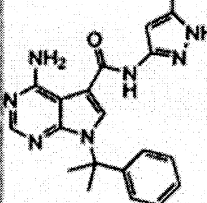
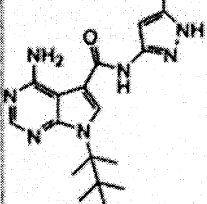
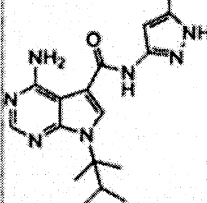
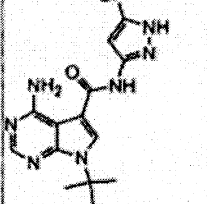
Bảng 7

43		m/z [M+H] ⁺ 377, 0 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97-2,34 (m, 11H), 4,91-5,00 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (brs, 1H), 10,50 (brs, 1H), 12,25 (brs, 1H).
44		m/z [M+H] ⁺ 442, 9 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,01-2,30 (m, 8H), 4,96-4,99 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 8,07-8,22 (br m, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,34-8,37 (br m, 1H), 11,24 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
45		m/z [M+H] ⁺ 300, 2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 4,89-4,92 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).
46		m/z [M+H] ⁺ 318, 1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,62-4,77 (m, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,10 (brs, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).
47		m/z [M+H] ⁺ 368, 3 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,39-1,53 (m, 4H), 1,76-1,90 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 4,48-4,49 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).
48		m/z [M+H] ⁺ 314, 1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 6,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).
49		m/z [M+H] ⁺ 366, 2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 (s, 9H), 6,61 (s, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

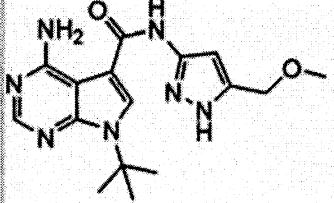
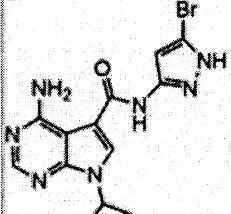
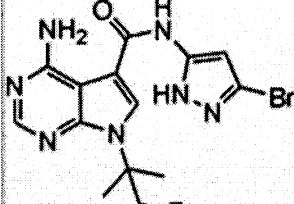
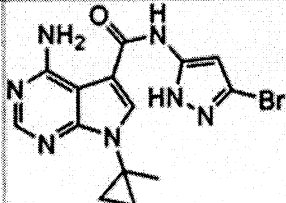
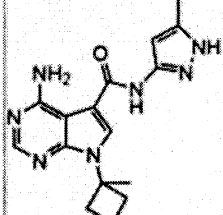
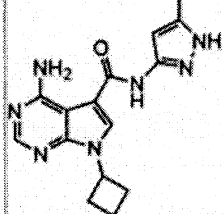
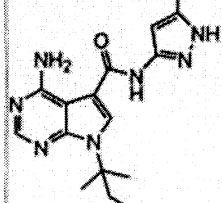
Bảng 8

50		m/z [M+H] ⁺ + 332, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
51		m/z [M+H] ⁺ + 312, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).
52		m/z [M+H] ⁺ + 340, 4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,49-0,56 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,81 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
53		m/z [M+H] ⁺ + 344, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
54		m/z [M+H] ⁺ + 330, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).
55		m/z [M+H] ⁺ + 348, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40-1,45 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).
56		m/z [M+H] ⁺ + 382, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,90-6,91 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Bảng 9

57		m/z [M+H] ⁺ + 362, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84-1,92 (m, 2H), 2,13-2,68 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 5,25-5,29 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).
58		m/z [M+H] ⁺ + 324, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,21 (s, 3H), 2,38 (brs, 6H), 2,68 (brs, 1H), 6,37 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40 (brs, 1H), 10,58 (brs, 1H), 12,10 (brs, 1H).
59		m/z [M+H] ⁺ + 340, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 4H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,43-2,47 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
60		m/z [M+H] ⁺ + 376, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,05 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).
61		m/z [M+H] ⁺ + 356, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (s, 9H), 1,82 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).
62		m/z [M+H] ⁺ + 342, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
63		m/z [M+H] ⁺ + 380, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (s, 9H), 6,13 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,85 - 10,90 (m, 1H), 12,98 (s, 1H).

Bảng 10

64		m/z [M+H] ⁺ + 344, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,73 (s, 9 H) 3,27 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 6,58 - 6,61 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,51 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,49-12,52 (m, 1H).
65		m/z [M+H] ⁺ + 366, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45-1,47 (m, 6H), 4,92-4,95 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).
66		m/z [M+H] ⁺ + 398, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (brs, 6H) 4,96 (brs, 1 H) 5,08 (brs, 1H) 6,14 (s, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 1 H), 8,31 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).
67		m/z [M+H] ⁺ + 378, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,20 (m, 2 H), 1,55 (s, 3 H), 6,11 - 6,16 (m, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 1 H), 8,22 - 8,26 (m, 1 H), 10,74 - 10,95 (m, 1 H), 12,93 (brs, 1 H).
68		m/z [M+H] ⁺ + 326, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,31-2,36 (m, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).
69		m/z [M+H] ⁺ + 312, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,82-1,90 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,37-2,47 (m, 4H), 5,10-5,18 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).
70		m/z [M+H] ⁺ + 328, 4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,53 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Bảng 11

71		m/z [M+H] ⁺ + 352, 4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26-2,00 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).
72		m/z [M+H] ⁺ + 326, 2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68-1,72 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 5,06-5,09 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).
73		m/z [M+H] ⁺ + 328, 1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).
74		m/z [M+H] ⁺ + 338, 3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,28-0,32 (m, 2H), 0,35-0,38 (m, 2H), 0,91-0,94 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 12,10 (brs, 1H).
75		m/z [M+H] ⁺ + 346, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 - 1,24 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).
76		m/z [M+H] ⁺ + 392, 0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 - 1,32 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,18 (brs, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 12,15 (brs, 1H).
77		m/z [M+H] ⁺ + 342, 2 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,09 - 1,15 (m, 2H), 1,29 - 1,34 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 6,49 - 6,51 (m, 1H), 8,34 - 8,36 (m, 1H), 9,16 - 9,19 (m, 1H).

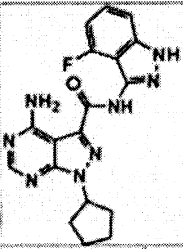
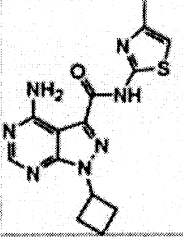
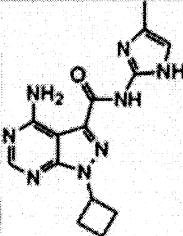
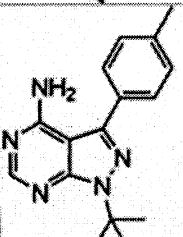
Bảng 12

78		m/z [M+H] ⁺ + 366,1 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,97 - 2,02 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 5,15 (s, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,98 (brs, 1 H).
79		m/z [M+H] ⁺ + 394,1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,21 - 1,26 (m, 2 H) 1,49 (s, 3 H) 1,60 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 5,79 (br s, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 9,89 (br s, 1 H) 12,24 (br s, 1 H).
80		m/z [M+H] ⁺ + 413,4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 - 1,25 (m, 2 H) 1,25 - 1,38 (m, 2 H) 1,55 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 6,44 (br s, 1 H) 7,52 (dd, J = 7,70, 4,77 Hz, 1 H) 8,14 (br dt, J = 7,97, 1,88 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,66 (dd, J = 4,77, 1,47 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 10,32 (brs, 1 H) 12,34 (brs, 1 H).
81		m/z [M+H] ⁺ + 420,4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,16 (m, 2 H) 1,19 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,69 - 1,85 (m, 4 H) 1,92 - 2,07 (m, 2 H) 2,07 - 2,17 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 5,67 (s, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 12,15 - 12,36 (m, 1 H).
82		m/z [M+H] ⁺ + 416,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 - 1,14 (m, 2 H) 1,25 - 1,30 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,42 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 12,22 (s, 1 H).
83		m/z [M+H] ⁺ + 416,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 - 1,17 (m, 2 H) 1,26 - 1,33 (m, 2 H) 1,54 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 6,42 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 12,21 (s, 1 H).
84		m/z [M+H] ⁺ + 435,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,22 - 1,28 (m, 2 H) 1,49 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,54 - 2,63 (m, 4 H) 3,54 - 3,61 (m, 4 H) 3,76 (s, 2 H) 6,38 (br s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 10,01 (br s, 1 H) 12,17 (br s, 1 H).

Bảng 13

85		m/z [M+H] ⁺ + 420,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 2 H) 1,20 - 1,26 (m, 2 H) 1,48 (s, 3 H) 1,50 - 1,72 (m, 2 H) 1,99 - 2,10 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 5,57 (s, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 12,23 (br s, 1 H).
86		m/z [M+H] ⁺ + 420,2 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,11 (s, 2 H) 1,36 (s, 2 H) 1,59 (s, 3 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 3,18 (dt, J = 8,89, 4,54 Hz, 1 H) 3,61 (ddd, J = 11,73, 8,80, 2,93 Hz, 2 H) 4,01 (dt, J = 12,10, 4,22 Hz, 2 H) 6,53 (br s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,79 (s, 1 H).
87		m/z [M+H] ⁺ + 416,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 10,13 (s, 1H).
88		m/z [M+H] ⁺ + 453,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16-1,19 (m, 2H), 1,34-1,37 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 7,40-1,43 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 8,65-8,66 (m, 1H).
89		m/z [M+H] ⁺ + 356,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H) 1,14 - 1,21 (m, 2 H) 1,51 (t, J = 6,96 Hz, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 4,43 (q, J = 6,96 Hz, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 12,09 (brs, 1 H).
90		m/z [M+H] ⁺ + 412,2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01 - 1,07 (m, 2H) 1,13 - 1,20 (m, 2H) 1,59 (s, 3H) 1,72 - 1,94 (m, 3H) 1,99 - 2,09 (m, 1H) 2,18 - 2,22 (m, 3H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,84 - 3,95 (m, 1 H) 4,24 - 4,35 (m, 2H) 4,44 (br d, J = 7,33 Hz, 1H) 6,32 (brs, 1H) 8,11 (s, 1H) 9,68 (brs, 1H) 12,06 (s, 1H).

Bảng 14

Hợp chất 1 của ví dụ so sánh		$m/z [M+H]^+ = 381, 2$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67-1,85 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 4H), 5,23-5,27 (m, 1H), 6,34 (brs, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 8,12-8,14 (m, 1H), 8,26 (s, 1H).
Hợp chất 2 của ví dụ so sánh		$m/z [M+H]^+ = 331, 3$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85-1,93 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 2H), 5,31-5,40 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 8,21 (brs, 2H), 8,30 (s, 1H), 12,64 (brs, 1H).
Hợp chất 3 của ví dụ so sánh		$m/z [M+H]^+ = 313, 3$ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,82-1,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,46 (brs, 1H), 11,99 (brs, 1H).
Hợp chất 4 của ví dụ so sánh		$m/z [M+H]^+ = 282, 3$ ¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,84 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 5,35 (brs, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ thí nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế RET (in vitro)

Liên quan đến các điều kiện để đo hoạt tính ức chế của hợp chất in vitro đối với hoạt tính kinaza RET, trang web AnaSpec cho rằng Srcptide (GEEPLYWSFPAKKK) tương ứng với peptit chất nền trong phản ứng để đo hoạt tính kinaza RET. Do đó, chuỗi axit amin được điều chỉnh và biotin hóa một phần để điều chế peptit biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK). Protein RET tái tổ hợp ở người tinh chế được dùng trong thí nghiệm được mua từ Carma Biosciences, Inc.

Để đo hoạt tính ức chế, đầu tiên, từng hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Tiếp theo, protein RET, peptit chất nền (250 nM sản phẩm cô đặc cuối cùng), magiê clorua (10mM sản phẩm cô đặc cuối cùng), ATP (10μm sản phẩm cô đặc cuối cùng), và dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong DMSO (2,5% sản phẩm cô đặc cuối cùng của DMSO) được thêm vào chất đệm cho phản ứng kinaza (13,5mM Tris, độ pH là 7,5, 2mM dithiothreitol, 0,009% Tween-20). Mỗi hỗn hợp được ủ ở 25°C trong 100 phút

để thực hiện phản ứng kinaza. Sau đó, EDTA được thêm vào để tạo ra 24mM sản phẩm cô đặc cuối cùng để phản ứng dừng lại. Dung dịch phát hiện chứa kháng thể antiphosphotyrosin nhãn Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được thêm vào hỗn hợp, và mỗi hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ hoặc nhiều hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích có bước sóng 337 nm được đo bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) ở hai chiều dài bước sóng 620 nm và 665 nm. Mức độ phospharyl hóa được tính từ tỉ lệ cường độ huỳnh quang ở hai chiều dài bước sóng, và hợp chất cô đặc mà sự phospharyl hóa được ức chế đến 50% được thể hiện ở trị số IC₅₀(nM).

Bảng 15 thể hiện IC₅₀ (nM) hoạt tính ức chế RET (WT) của hợp chất ở các ví dụ và hợp chất 1 đến 3 ở ví dụ so sánh.

Vandetanib được biết là có hoạt tính ức chế RET cao và có hiệu quả chống khối u cao (ví dụ, Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15; 62(24): 7284-90). Hợp chất theo sáng chế biểu hiện hoạt tính ức chế RET in vitro ở mức độ tương đương hoặc cao hơn Vandetanib.

Các hợp chất 1 đến 3 ở ví dụ so sánh, mà không có nhóm pyrazolyl liên tiếp với nhóm amit, có IC₅₀ (nM) lần lượt là 451, 752, và 486, biểu hiện hoạt tính ức chế yếu. Ngược lại, nếu hợp chất theo sáng chế có IC₅₀ (nM) ở khoảng 40 lần, hoặc nhiều hơn 40 lần, IC₅₀ (nM) của các hợp chất 1 đến 3 ở ví dụ so sánh, thì các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế RET cao.

Bảng 15

Hợp chất của ví dụ	RET IC50(nM)	Hợp chất của ví dụ	RET IC50(nM)	Hợp chất của ví dụ	RET IC50(nM)
1	1,94	35	0,15	66	0,15
2	6,66	36	1	67	0,15
4	6,94	37	5,13	68	0,337
5	7,79	38	1,48	69	0,46
7	8,5	39	1,53	70	0,79
8	3,3	41	10	71	0,4
10	10,2	44	4,58	72	0,266
11	1,73	45	0,788	73	0,32
12	8,24	46	0,48	74	0,61
13	6,52	47	0,59	75	<0,15
15	4,6	48	0,21	76	0,14
16	4,96	49	10,33	77	1,35
17	4	50	0,2	78	<0,15
18	3,2	51	0,17	79	0,07
20	5,83	52	0,16	80	0,09
21	2,03	53	0,76	81	0,04
22	1,07	54	0,23	82	0,15
24	2,2	55	0,36	83	0,17
25	2,27	56	0,279	84	0,1
26	1	57	1,47	85	0,1
27	0,43	58	0,27	86	0,15
28	0,4	59	0,51	Hợp chất 1 của ví dụ so sánh	451
29	0,61	60	3,51		
31	1,97	61	0,83	Hợp chất 2 của ví dụ so sánh	752
32	1,86	62	2,27		
33	1,86	63	0,15	Hợp chất 3 của ví dụ so sánh	486
34	0,29	65	0,23		

Ví dụ thí nghiệm 2: Khả năng chọn lọc ức chế RET (in vitro) so với hoạt tính ức chế các kinaza khác

1) Đo hoạt tính ức chế RET

Hoạt tính ức chế RET được đo theo cách giống như trong ví dụ thí nghiệm 1.

2) Đo hoạt tính ức chế SRC

Về các điều kiện để đo hoạt tính ức chế của hợp chất in vitro đối với hoạt tính kinaza SRC, bảng báo giá các chất phản ứng có thể thấy được seri LabChip của PerkinElmer

chỉ ra rằng peptit FL 4 tương ứng với peptit chất nền dùng cho phản ứng để đo hoạt tính kinaza SRC. Do đó, peptit FL 4 được sử dụng làm chất nền. Protein SRC tái tổ hợp ở người tinh chế dùng trong thí nghiệm được mua từ Carna Biosciences, Inc.

Để đo hoạt tính ức chế, đầu tiên, từng hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Sau đó, protein SRC, peptit FL 4 (1,5µm sản phẩm cô đặc cuối cùng), magiê clorua (10mM sản phẩm cô đặc cuối cùng), ATP (15µm sản phẩm cô đặc cuối cùng), và dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong DMSO (5% sản phẩm cô đặc cuối cùng DMSO) được thêm vào chất đệm phản ứng (100mM HEPES, độ pH là 7.0, 1mM dithiothreitol, 0.003% Brij35, 0.04% Tween-20) chứa dung dịch hỗn hợp thuốc ức chế phosphataza (PhosSTOP, Roche) và dung dịch hỗn hợp thuốc ức chế proteaza (complete Mini, EDTA-free, Roche) nồng độ cô đặc đề xuất. Mỗi hỗn hợp được ủ ở 30°C trong 90 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA được pha loãng bằng chất đệm tách có sẵn từ PerkinElmer (30mM sản phẩm cô đặc cuối cùng) sau đó được thêm vào hỗn hợp để dừng phản ứng kinaza. Cuối cùng, peptit chất nền không phospharyl hóa (S) và peptit phospharyl hóa (P) được tách và phát hiện bởi phương pháp điện di mao quản vi kênh sử dụng bộ đọc LabChip EZ II (PerkinElmer). Mức độ phospharyl hóa được tính từ chiều cao của đỉnh S và P, và hợp chất cô đặc ở đó sự phospharyl hóa được ức chế đến 50% được xác định bằng trị số IC₅₀ (nM).

3) Đo hoạt tính ức chế LCK

Về điều kiện đo hoạt tính ức chế của hợp chất in vitro đối với hoạt tính kinaza LCK, trang web AnaSpec chỉ ra rằng Src tide (GEEPLYWSFPAKKK) tương ứng với peptit chất nền cho phản ứng để đo hoạt tính kinaza LCK. Do đó, chuỗi axit amin được điều chỉnh và biotin hóa một phần để điều chế peptit biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK). Protein LCK tái tổ hợp ở người tinh chế được sử dụng trong thí nghiệm được mua từ Carna Biosciences, Inc.

Để đo hoạt tính ức chế, đầu tiên, từng hợp chất theo sáng chế được pha loãng bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Sau đó, protein LCK, peptit chất nền (250 nM sản phẩm cô đặc cuối cùng), magiê clorua (10mM sản phẩm cô đặc cuối cùng), ATP (50µm sản phẩm cô đặc cuối cùng), và dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong DMSO (5% sản phẩm cô đặc cuối cùng của DMSO) được thêm vào chất đệm cho phản ứng kinaza (13,5mM Tris; độ pH là 7,5; 2mM dithiothreitol, 0.009% Tween-20). Mỗi hỗn hợp được ủ ở 25°C trong 60 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA sau đó được thêm vào để tạo ra 40mM sản phẩm cô đặc cuối cùng để phản ứng dừng lại. Dung dịch phát hiện chứa kháng thể antiphosphotyrosin nhãn Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được thêm vào hỗn hợp, và mỗi hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ hoặc hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích với chiều dài bước sóng 337nm được đo bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) ở hai chiều dài bước sóng 620nm và 665nm. Mức độ phospharyl hóa được tính từ tỉ lệ cường độ huỳnh quang ở hai chiều dài bước sóng, và hợp chất cô đặc mà ở đó sự phospharyl hóa được ức chế đến 50% được xác định bằng trị số IC₅₀ (nM).

4) Tính chọn lựa ức chế RET

Từ các giá trị thu được trong phần 1) và 3) ở trên, hoạt tính ức chế SRC IC50 (nM)/Hoạt tính ức chế RET IC50 (nM) và hoạt tính ức chế LCK IC50 (nM)/Hoạt tính ức chế RET IC50 (nM) được tính, và tính chọn lựa ức chế RET của hợp chất thí nghiệm được xem xét.

Bảng 16

Hợp chất của ví dụ	SRC IC50(nM) /RET IC50(nM)	LCK IC50(nM) /RET IC50(nM)	Hợp chất của ví dụ	SRC IC50(nM) /RET IC50(nM)	LCK IC50(nM) /RET IC50(nM)
16	1387,7	282,5	58	1818,5	400,0
20	1715,3	173,8	63	4446,7	906,7
27	3737,2	932,6	65	6191,3	1160,9
31	1787,3	269,5	67	3493,3	700,0
34	4296,6	1096,6	68	2151,3	400,6
36	3210,0	346,0	71	3030,0	467,5
38	1748,6	526,4	72	2725,6	469,9
39	652,3	193,5	74	3357,4	950,8
45	2659,9	413,7	79	2171,4	1785,7
47	1340,7	220,3	80	4677,8	1244,4
48	2890,5	633,3	81	3275,0	2275,0
50	4060,0	1280,0	82	5306,7	1200,0
51	7188,2	1882,4	83	2329,4	852,9
52	3575,0	1131,3	84	4070,0	3730,0
53	1947,4	828,9	85	1460,0	743,0
56	5896,1	2039,4	86	2846,7	1273,3
57	1381,0	341,5	Hợp chất 4 của ví dụ so sánh	15,3	15,1

Như thể hiện trong bảng 16, hợp chất 4 ở ví dụ so sánh biểu hiện tính chọn lựa ức chế RET cao hơn 15 lần so với SRC hoặc LCK.

Khi so sánh, hợp chất theo sáng chế biểu hiện tính chọn lựa ức chế RET cao hơn vài trăm lần đến vài nghìn lần so với SRC hoặc LCK, bộc lộ tính chọn lựa ức chế RET tuyệt vời của nó. Kết quả cũng đề xuất rằng hợp chất theo sáng chế có ít khả năng gây ra phản ứng phụ do ức chế các kinaza khác ngoài RET.

Ví dụ thí nghiệm 3: Đánh giá hiệu quả ức chế sự tang sinh tế bào trên tế bào khối u mang khuyết tật gen RET (1)

Thí nghiệm tiêu diệt tế bào in vitro được thực hiện trên tế bào TT (dòng tế bào bệnh ung thư tuyến giáp ở người mang RET kích hoạt đột biến (C634W)).

Huyền phù chứa tế bào TT trong môi trường Ham's F12K (Kaighn's) chứa FBS 10% (do Life Technologies Japan sản xuất) được ủ trong mỗi lỗ của khay microplate đáy bằng 96 lỗ với lượng từ 5×10^3 (0,15 mL) cho mỗi lỗ, và được nuôi cấy trong máy ủ chứa 5% cacbon

dioxid ở 37°C qua đêm (ngày 0). Từng hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong dimethyl sulfoxit để tạo ra 10mM sản phẩm cô đặc, và sau đó được pha loãng với môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất) để hợp chất theo sáng chế lần lượt có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 40; 12; 4; 1,2; 0,4; 0,12; 0,04; và 0,012µm. Từng hợp chất của các chất cô đặc khác nhau được thêm vào các lỗ của khay nuôi cấy chứa tế bào TT mô tả ở trên với lượng từ 0,05ml mỗi lỗ (ngày 1), và nuôi cấy trong máy ủ chứa 5% cacbon dioxid ở 37°C trong 7 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 8), 0,1ml môi trường này được loại bỏ mỗi lỗ, và 0,1ml chất phản ứng CellTiter Glo 2.0 (Promega Corporation), mà là chất phản ứng phát hiện sự phát quang ATP bên trong tế bào, được thêm vào hỗn hợp, sau đó lắc trong 1 phút. Sau khi lắc, mỗi khay nuôi cấy được để yên ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sự phát quang bằng phản ứng hóa học được đo bằng máy đo độ sáng để sử dụng làm chỉ số về số lượng tế bào có thể nhìn thấy được. Tỷ lệ tăng sinh từ ngày 1 của hợp chất có sản phẩm cô đặc khác nhau được tính toán theo công thức sau, phụ thuộc vào giá trị $T_{\text{ngày 8}}$ và $C_{\text{ngày 1}}$, để xác định sản phẩm cô đặc (GI_{50} (µM)) của hợp chất thí nghiệm có khả năng ngăn sự tăng sinh tế bào đến 50%.

$$1) T_{\text{ngày 8}} \geq C_{\text{ngày 1}}$$

$$\text{Tỷ lệ tăng sinh (\%)} = (T_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) / (C_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) \times 100$$

T: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

C: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm không được thêm vào.

Ngày 1: Ngày mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

Ngày 8: Ngày thực hiện đánh giá.

$$2) T_{\text{ngày 8}} < C_{\text{ngày 1}}$$

$$\text{Tỷ lệ tăng sinh (\%)} = (T_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) / (C_{\text{ngày 1}}) \times 100$$

T: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

C: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm không được thêm vào.

Ngày 1: Ngày mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

Ngày 8: Ngày thực hiện đánh giá.

Bảng 17 thể hiện kết quả. Hợp chất theo sáng chế biểu hiện hiệu quả ức chế tăng sinh ở tế bào TT cao hơn hợp chất 4 ở ví dụ so sánh hoặc Vandetanib.

Bảng 17

Hợp chất của ví dụ	Tế bào TT G150 (nM)	Hợp chất của ví dụ	Tế bào TT G150 (nM)
22	73	67	8
26	72	68	27
27	53	69	48
28	25	70	82
29	79	71	57
34	49	72	30
35	23	73	64
45	76	74	59
46	47	75	27
48	21	76	27
50	21	78	76
51	31	79	6
52	10	80	7
53	65	81	<3
54	32	82	23
55	26	83	14
56	45	84	16
58	24	85	6
59	37	86	24
63	14	Hợp chất 4 của ví dụ so sánh	8774
65	32	Vandetanib	1143
66	20		

Ví dụ thí nghiệm 4: Đánh giá hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào trên tế bào khối u mang khuyết tật gen RET (2)

Thí nghiệm tiêu diệt tế bào in vitro được thực hiện trên tế bào LC-2/ad (ung thư phổi thể biểu mô tuyến ở người mang gen ngưng tụ CCDC6-RET).

Huyền phù chứa tế bào LC-2/ad trong môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% được ủ trong mỗi lỗ của khay microplate đáy phẳng 96 lỗ với lượng từ 5×10^3 cho mỗi lỗ (0,15 mL), và nuôi cấy trong máy ủ chứa 5% cacbon dioxit ở 37°C qua đêm (ngày 0). Từng hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong dimetyl sulfoxit để tạo ra 10mM chất cô đặc, và sau đó được pha loãng với môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% để hợp chất theo sáng chế lần lượt có sản

phẩm cô đặc cuối cùng là 40; 12; 4; 1.2; 0,4; 0,12; 0,04; và 0,012 μ m. Từng hợp chất của các chất cô đặc khác nhau được thêm vào mỗi lỗ trên khay nuôi cấy tế bào LC-2/ad cell mô tả ở trên với lượng từ 0,05ml cho mỗi lỗ (ngày 1), và nuôi cấy trong máy ủ chứa 5% cacbon dioxit ở 37°C trong 7 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 8), 0,1ml môi trường này được loại bỏ from lỗ, và 0,1ml chất phản ứng CellTiter Glo 2.0 (Promega Corporation), mà là chất phản ứng phát hiện sự phát quang ATP bên trong tế bào, được thêm vào hỗn hợp, sau đó lắc trong 5 phút. Sau khi lắc, mỗi khay nuôi cấy được để yên ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sự phát quang bằng phản ứng hóa học được đo bằng máy đo ánh sáng để sử dụng làm chỉ số của số lượng tế bào có thể nhìn thấy. Tỷ lệ tăng sinh từ ngày 1 của hợp chất với các chất cô đặc khác nhau được tính toán theo công thức dưới đây, phụ thuộc vào giá trị $T_{\text{ngày 8}}$ và $C_{\text{ngày 1}}$, để xác định sản phẩm cô đặc (GI_{50} (μ M)) của hợp chất thí nghiệm có khả năng ngăn sự tăng sinh tế bào đến 50%.

$$1) T_{\text{ngày 8}} \geq C_{\text{ngày 1}}$$

$$\text{Tỷ lệ tăng sinh (\%)} = (T_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) / (C_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) \times 100$$

T: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

C: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm không được thêm vào.

Ngày 1: Ngày hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

Ngày 8: Ngày thực hiện đánh giá.

$$2) T_{\text{ngày 8}} < C_{\text{ngày 1}}$$

$$\text{Tỷ lệ tăng sinh (\%)} = (T_{\text{ngày 8}} - C_{\text{ngày 1}}) / (C_{\text{ngày 1}}) \times 100$$

T: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

C: Sự hấp thụ ở lỗ mà hợp chất thí nghiệm không được thêm vào.

Ngày 1: Ngày hợp chất thí nghiệm được thêm vào.

Ngày 8: Ngày thực hiện đánh giá.

Bảng 18 thể hiện kết quả. Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào LC-2/ad cao hơn hợp chất 4 ở ví dụ so sánh hoặc Vandetanib.

Bảng 18

Hợp chất của ví dụ	Tế bào LC-2/ad GI50 (nM)	Hợp chất của ví dụ	Tế bào LC-2/ad GI50 (nM)
27	246	67	332
34	364	68	210
35	340	70	229
46	353	71	328
47	285	72	252
48	179	73	148
50	176	74	337
51	153	75	121
52	242	76	141
53	341	77	218
54	128	79	300
55	238	81	325
56	185	82	185
58	171	84	130
59	203	85	99
62	358	86	131
63	254	Hợp chất 4 của ví dụ so sánh	>10000
66	209	Vandetanib	1709

Ví dụ thí nghiệm 5: Đánh giá hiệu quả chống khối u in vitro trên mẫu tế bào TT (dòng tế bào bệnh ung thư tuyến giáp ở người mang RET kích hoạt đột biến) được nuôi cấy dưới da ở

Dòng tế bào bệnh ung thư tuyến giáp ở người (TT) được nuôi cấy dưới da ở ngực phải của chuột đực BALB/cA Jcl-nu/nu 6 đến 7 tuần tuổi. Khoảng 3 tuần sau khi nuôi cấy tế bào, chiều dài (mm) và chiều rộng (mm) của khối u tìm thấy ở cơ thể chuột được đo. Sau khi tính toán thể tích khối u (thể tích khối u: TV), chuột được phân vào các nhóm (n = 5 hoặc 6) sao cho các nhóm đó có TV trung bình tương đương nhau một cách đáng kể. Ngày mà chuột được phân thành các nhóm được xác định là “ngày phân nhóm” (ngày 0 hoặc 1).

Dung dịch thí nghiệm chứa hợp chất theo sáng chế được điều chế theo liều lượng 100 mg/kg/ngày, và dùng đường miệng cho chuột trong 14 ngày liên tiếp (ngày đầu tiên dùng thuốc là ngày 1). Nhóm đối chứng sử dụng dung môi (0.5% HPMC/0.1N HCl).

Để xác định chỉ số hiệu quả chống khối u, TV của mỗi nhóm sử dụng thuốc được đo trong ngày 15, và thể tích khối u trong ngày 15 tương ứng với thể tích khối u trong ngày phân nhóm (ngày 0 hoặc 1) (thể tích khối u tương ứng: RTV) và T/C (%) được tính toán dựa trên các phương trình dưới đây để đánh giá hiệu quả chống khối u. Khi nhóm sử dụng hợp chất bất kỳ theo sáng chế (nhóm sử dụng dung dịch thí nghiệm) có RTV trung bình nhỏ hơn đáng kể về mặt thống kê (Dunnett's test hoặc Student's t-test, $p < 0,05$) so với RTV trung bình của nhóm đối chứng, hiệu quả chống khối u được xác định trong Fig. 1 và 2 và bảng 19 và 20 thể hiện các kết quả. Trong các hình vẽ, ký hiệu “*” dùng để chỉ sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê.

$$TV (mm^3) = (\text{chiều dài} \times \text{chiều rộng}^2)/2$$

$$RTV = (TV \text{ ở ngày 15}) / (TV \text{ ở ngày 0 hoặc ngày 1})$$

$$T/C(\%) = (RTV \text{ trung bình của nhóm sử dụng dung dịch thí nghiệm}) / (RTV \text{ trung bình của nhóm đối chứng}) \times 100$$

Để xác định chỉ số độc tố, trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể: BW) của chuột được đo qua các mốc thời gian, và sự thay đổi trọng lượng trung bình của cơ thể (sự thay đổi trọng lượng cơ thể: BWC (%)) từ ngày phân nhóm (ngày 0 hoặc ngày 1) đến ngày 15 được tính toán dựa theo công thức dưới đây (n: ngày mà trọng lượng cơ thể được đo 2 lần/tuần, và ngày đo cuối cùng là ngày 15 thể hiện sự đánh giá cuối cùng). Fig. 3 và 4 thể hiện các kết quả.

$$BWC(\%) = [(BW \text{ trong ngày } n) - (BW \text{ trong ngày 0 hoặc ngày 1})] / (BW \text{ trong ngày 0 hoặc ngày 1}) \times 100$$

Như thể hiện trong Fig. 1 và 2 và bảng 19 và 20, hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống khối u xuất sắc ở người bị ung thư tuyến giáp TT mang đột biến kích hoạt RET mà được cấy dưới da vào chuột trụi lông. Như thể hiện trong Fig. 3 và 4, không quan sát được đặc tính độc, cũng như sự giảm trọng lượng.

Bảng 19

Tên hợp chất	Số lượng động vật	TV (mm ³)		RTV	T/C (%)
		Ngày 0	Ngày 15	Ngày 15	
		Trung bình $\pm$ SE	Trung bình $\pm$ SE	Trung bình $\pm$ SE	
Đối chứng	5	139,61 $\pm$ 8,75	491,55 $\pm$ 36,88	3,53 $\pm$ 0,18	100
Ví dụ 34	5	139,31 $\pm$ 9,14	205,51 $\pm$ 8,30	1,49 $\pm$ 0,09	42
Ví dụ 48	5	138,44 $\pm$ 9,11	215,87 $\pm$ 25,61	1,55 $\pm$ 0,13	44
Ví dụ 50	5	143,56 $\pm$ 9,24	253,41 $\pm$ 28,93	1,76 $\pm$ 0,16	50
Ví dụ 51	5	134,36 $\pm$ 7,83	190,88 $\pm$ 15,75	1,42 $\pm$ 0,07	40

Bảng 20

Tên hợp chất	Số lượng động vật	TV (mm ³)		RTV	T/C (%)
		Ngày 1	Ngày 15	Ngày 15	
		Trung bình $\pm$ SE	Trung bình $\pm$ SE	Trung bình $\pm$ SE	
Đối chứng	6	137,55 $\pm$ 14,64	381,97 $\pm$ 40,17	2,78 $\pm$ 0,16	100
Ví dụ 52	6	140,33 $\pm$ 15,45	131,10 $\pm$ 31,12	0,89 $\pm$ 0,11	32

Ví dụ thí nghiệm 6: Đánh giá tính ổn định của vi lập thể của gan

Dung dịch chứa hợp chất thí nghiệm trong DMSO/axetonitril (sản phẩm cô đặc cuối cùng của mỗi hợp chất thử nghiệm là 1 μ M, sản phẩm cô đặc cuối cùng của DMSO là 0,01%, và sản phẩm cô đặc cuối cùng của axetonitril là 1%) được thêm riêng rẽ vào dung dịch hỗn hợp vi lập thể của gan (vi lập thể của gan chuột có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 0,25 mg/mL, chất đệm kali phosphat có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 100mM, và magiê clorua có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 3mM), và mỗi hỗn hợp được ủ trước ở 37°C trong 5 phút. Hệ thống tạo NADPH (glucoza-6-phosphat có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 10mM, nicotinamit adenin dinucleotit phosphat đang ôxi hóa có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 1mM, và glucoza-6-phosphat dehydroaza có sản phẩm cô đặc cuối cùng là 1 unit/mL) được thêm vào từng phần của mỗi dung dịch hỗn hợp, và phản ứng trao đổi chất bắt đầu. Sau khi ủ ở 37°C trong 30 phút, lượng gấp đôi etanol được thêm vào hỗn hợp để chấm dứt phản ứng, từ đó thu được mẫu sau phản ứng. Lượng gấp đôi etanol được thêm vào mỗi dung dịch phản ứng còn lại, và hệ tạo NADPH được thêm vào đó, từ đó thu được mẫu trước phản ứng. Mẫu trước phản ứng và mẫu sau phản ứng được ly tâm ở 2000 $\times$ g, và dung dịch nổi trên bề mặt được lọc qua tấm lọc kính. Mỗi chất lọc sau đó được đưa vào LC-MS/MS, và đỉnh MS/MS của dung dịch thí nghiệm được phát hiện. Từ tỉ lệ của đỉnh MS/MS sau phản ứng đến đỉnh MS/MS trước phản ứng của hợp chất thí nghiệm, phần trăm hợp chất thí nghiệm còn lại (% còn lại) được tính toán.

Kết quả chỉ ra rằng trong khi hợp chất 4 của ví dụ so sánh có phần trăm còn lại là 0% trong trường hợp bất kỳ, thì hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được mô tả trong ví dụ có phần trăm còn lại cao hơn. Điều này cho thấy là hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có tính ổn định vi lập thể của gan chuột cao hơn nhiều so với hợp chất ở ví dụ so sánh.

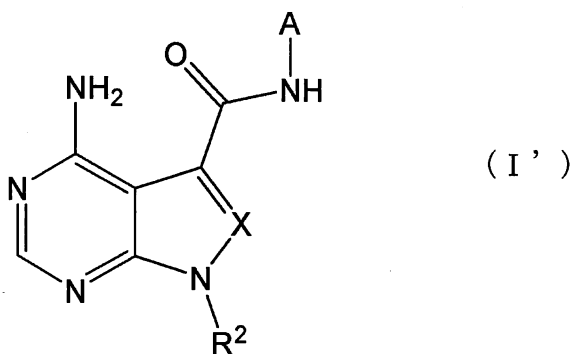
Ví dụ thử nghiệm 7: Đánh giá tính hấp thụ qua đường miệng

Hợp chất theo sáng chế được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong 0,5% HPMC và 0,1N axit hydrocloric, và được sử dụng qua đường miệng cho chuột BALB/cA. Ở thời điểm 0,5; 1; 2; 4; và 6 giờ sau khi sử dụng thuốc qua đường miệng, máu của chuột được gom lại từ đáy mắt hoặc tĩnh mạch ở mắt, và được quay ly tâm để thu được plasma. Sự cô đặc của hợp chất trong plasma thu được được đo bởi LC-MS/MS, và sự hấp thụ qua đường miệng được đánh giá.

Kết quả bộc lộ rằng sự cô đặc plasma của hợp chất theo sáng chế là đủ, chỉ ra sự hấp thụ qua đường miệng tuyệt vời.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I') dưới đây hoặc muối của nó:



trong đó A là pyrazolyl được thế với số lượng $n R^1$;

R^1 là:

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^2 là:

C1-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

X là

CR^3 , trong đó R^3 là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

amin được thế hoặc không được thế,
 C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc
 nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 được thế hoặc không
 được thế chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu
 huỳnh; và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó nếu n là 2 hoặc 3, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó, trong công thức (I'),

A là pyrazolyl được thế với số lượng $n R^1$;

R^1 là:

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu
 huỳnh;

R^2 là:

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-
 C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc
 nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử
 lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc
 C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl;

X là:

CR^3 , trong đó R^3 là:

hydro;

halogen;

C1-C6 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị
 nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10

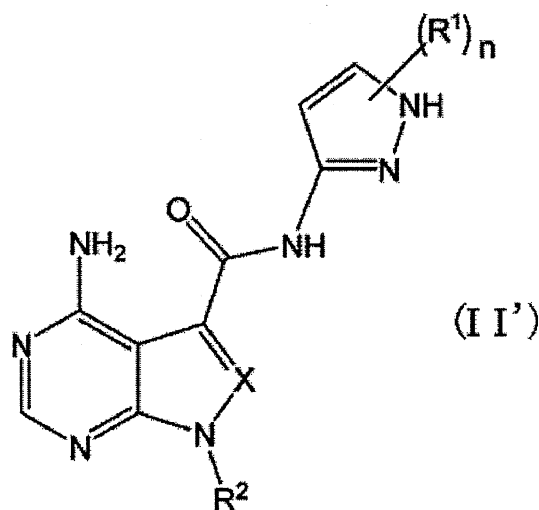
mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

n là số nguyên 1 hoặc 2,

trong đó nếu n là 2, R¹ có thể giống nhau hoặc khác nhau.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II') dưới đây:



trong đó R¹ là:

halogen;

xyano;

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

C3-C7 xycloalkyl;

phenyl; hoặc

nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

R² là:

C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl, phenyl, C1-C4 alkoxy, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh;

X là:

CR^3 , trong đó R^3 là:

hydro;

halogen;

C1-C4 alkyl;

C2-C4 alkynyl mà có thể được thế bằng

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng C3-C10 mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc

C1-C4 alkoxy; và

n là số nguyên 1 hoặc 2,

trong đó, nếu n là 2, R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 3, trong đó, trong công thức (II'),

R^1 là:

halogen,

xyano, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng halogen;

R^2 là:

C1-C4 alkyl mạch thẳng được thế bằng C3-C7 xycloalkyl;

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng halogen, C1-C4 alkyl, hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen; hoặc

C4-C12 xycloalkyl mạch nhánh được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl và bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl;

X là:

CR^3 , trong đó R^3 là:

hydro; hoặc

C2-C4 alkynyl được thế bằng

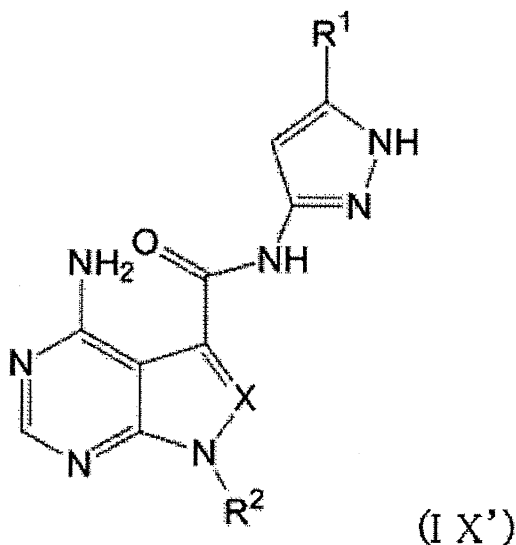
C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và
n là số nguyên 1.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IX') dưới đây:



trong đó R^1 là halogen hoặc C1-C4 alkyl;

R^2 là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen hoặc C3-C5 xycloalkyl;

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl; hoặc

bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl; và

X là:

CR^3 , trong đó R^3 là:

hydro; hoặc

etynyl hoặc propynyl được thế bằng

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng C3-C6 chứa 1 đến 3 dị nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ và oxy, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng chưa no đơn vòng C3-C6 mà có thể được thế bằng metyl và chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 5, trong đó trong công thức (IX'),

R^1 là brom hoặc metyl;

R^2 là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng flo hoặc C3-C5 xycloalkyl, hoặc

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng metyl; và

X là:

CR^3 , trong đó R^3 là hydro.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(48) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit;

(50) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit;

(51) 4-amino-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit;

(52) 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit; và

các muối của nó.

8. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao phim, dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm/chất điều chỉnh độ pH, chất làm dịu, chất khử trùng, chất chống ôxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và/hoặc chất ổn định,

10. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm dùng đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, dạng kem, hoặc miếng dán.

11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7.

12. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7 làm thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao phim, dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm/chất điều chỉnh độ pH, chất làm dịu, chất khử trùng, chất chống ôxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và/hoặc chất ổn định,

13. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm dùng đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, dạng kem, hoặc miếng dán.

Fig. 1

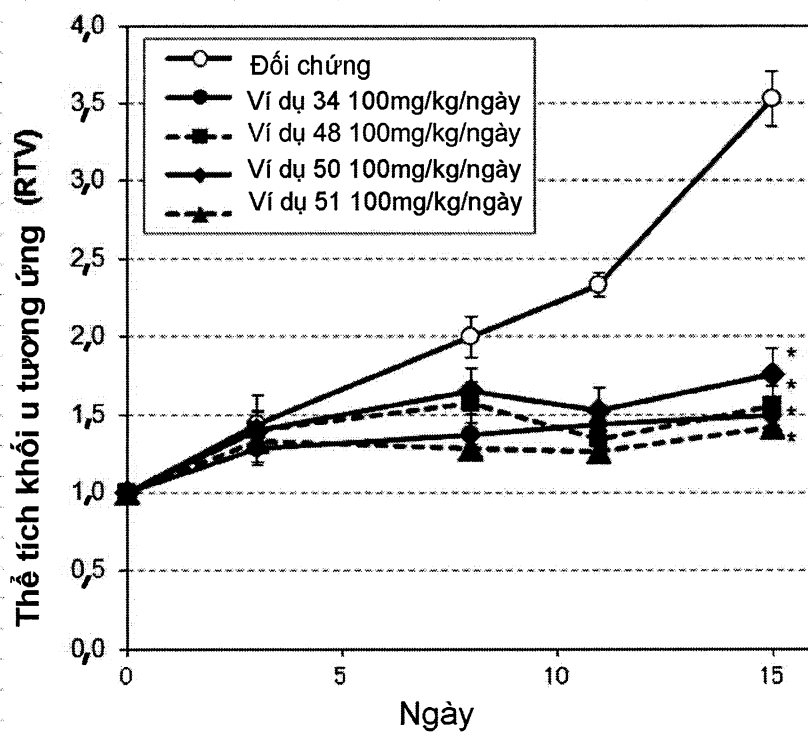


Fig. 2

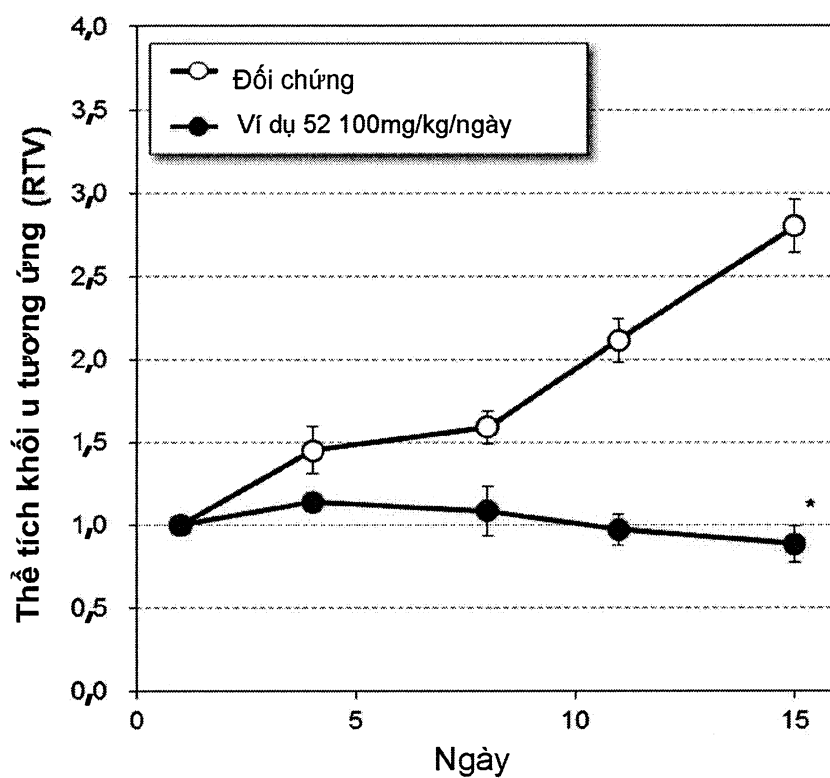


Fig. 3

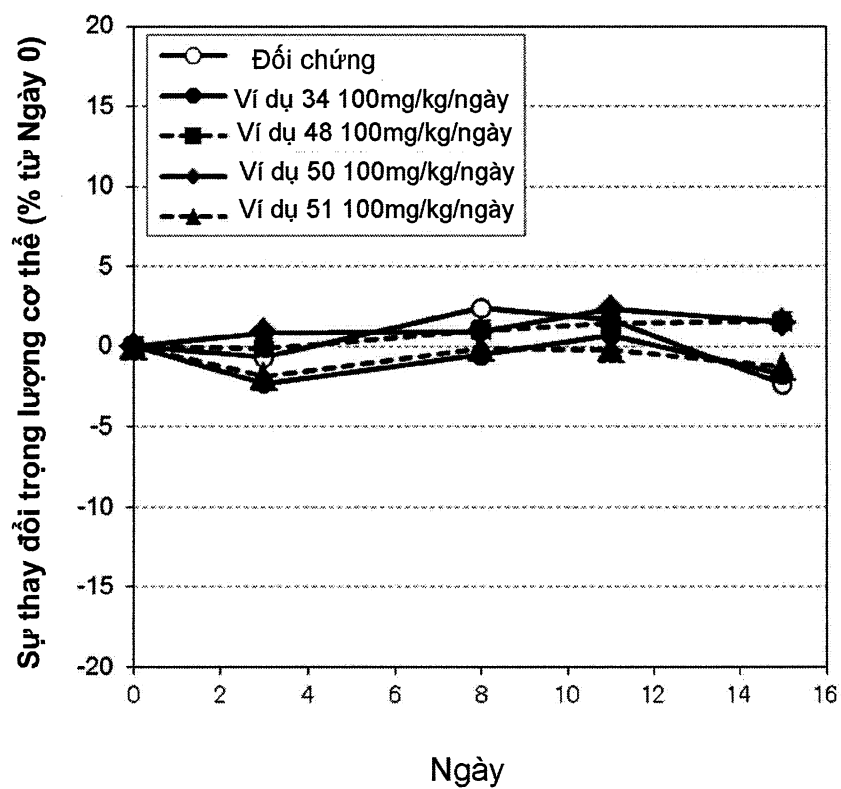


Fig. 4

